**Esimerkki 1.4501**

Johdanto: 19-tapausten seulonnassa laboratoriomuuttujien merkitystä ei ole lopullisesti vahvistettu. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan laboratorioparametrien tarkkuutta ennustettaessa tapauksia, joissa RT-PCR on positiivinen COVID-19:lle. Menetelmät: Tämä diagnoosin tarkkuutta koskeva tutkimus tehtiin epäillyille COVID-19-potilaille, jotka esiteltiin Behpooyan Clinic Medical Centerissä Teheranissa (Iran) 22. helmikuuta - 14. maaliskuuta 2020. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään COVID-19:n reaaliaikaisen käänteisen transkriptaasipolymeraasiketjureaktion (RT-PCR) tulosten perusteella, ja eri laboratorioparametrien tarkkuutta ennustettaessa tapauksia, joissa RT-PCR oli positiivinen, arvioitiin käyttämällä ROC-käyrän alaista aluetta (AUC). Tulokset: Tutkittavana oli kaksisataa tapausta, joiden keski-ikä oli 41,3 ± 14,6 (vaihteluväli: 19-78) vuotta (0,53 % miehiä). COVID-19:n RT-PCR-tulos oli positiivinen 70 (35 %) tapauksessa. Potilailla, joilla RT-PCR oli positiivinen, oli merkitsevästi korkeampi neutrofiilien (NEU) määrä (p = 0,0001) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) (p = 0,04), laktaattidehydrogenaasin (LDH) (p = 0,0001), aspartaattiaminotransferaasin (AST) (p = 0,001), alaniiniaminotransferaasin (ALT) (p = 0,0001) ja urean (Urea) (p = 0,001) pitoisuudet seerumissa. Lisäksi potilailla, joilla oli positiivinen RT-PCR, oli alhaisempi valkosolujen (WBC) määrä (p = 0,0001) ja seerumin albumiinipitoisuus (p = 0,0001) kuin muilla. ALT (AUC = 0,879), CRP (AUC = 0,870), NEU (AUC = 0,858), LDH (AUC = 0,835) ja Urea (AUC = 0,835) ennustivat hyvin tarkasti tapauksia, joilla oli positiivinen RT-PCR COVID-19:n suhteen. Päätelmät: Tuloksemme viittaavat siihen, että LDH-, CRP-, ALT- ja NEU-tasoja voidaan käyttää ennustamaan COVID-19-testin tulosta. Ne voivat auttaa COVID-19-potilaiden havaitsemisessa.

**Tulos**

Positiivisen RT-PCR:n omaavien COVID-19-potilaiden havaitsemiseen liittyvät parametrit; diagnostinen tarkkuusarviointi

**Esimerkki 1.4502**

Korkean tason eläinsuojatilojen laajentaminen ja parantaminen on johtunut terrorismista, taloudesta, uusien taudinaiheuttajien ilmaantumisesta ja muiden taudinaiheuttajien ilmaantumisesta uudelleen uusilla alueilla. Työskentely erittäin tarttuvien virusperäisten tekijöiden parissa edellyttää koulutettujen tutkijoiden, laboratorioteknikoiden, eläinlääkäreiden, eläinten hoitohenkilökunnan, biologisen turvallisuuden vastuuhenkilöiden, insinöörien ja fyysisten laitosten henkilökunnan muodostamaa ryhmää, joka varmistaa turvallisuuden, biosuojan ja eläinten hyvinvoinnin sekä tuottaa samalla tärkeää tieteellistä tietoa. Eläinten hoidon näkökulmasta kuvataan haasteita, jotka liittyvät tartunnanaiheuttajien kanssa työskentelyyn korkealla eristystasolla, ja joitakin ratkaisuja näihin haasteisiin.

**Tulos**

Eläinten käyttöön biosuojatuissa tutkimuslaitoksissa liittyvät kysymykset

**Esimerkki 1.4503**

Lymfosyyttien proliferatiivista vastetta hiiren hepatiittiviruksen JHM-kannalle (MHV-JHM), joka on hyvin kuvattu kroonisten ja akuuttien neurologisten infektioiden aiheuttaja, on tutkittu käyttämällä yksittäisiä MHV-proteiineja ilmentäviä rokoteviruksen rekombinantteja. Pinta- (S) ja transmembraaniset (M) glykoproteiinit olivat aktiivisimpia proteiineja, jotka aiheuttivat immunisoiduista aikuisista hiiristä eristettyjen lymfosyyttien lisääntymistä, kun taas jatkuvasti infektoituneista hiiristä peräisin olevat lymfosyytit lisääntyivät vain S-proteiinin vaikutuksesta. Immunisoiduista hiiristä saadut solut, jotka lisääntyivät aktiivisimmin vasteena MHV:lle, olivat CD4-antigeenin suhteen positiivisia ja erittivät interferoni-r:ää. Lisäksi herkimmin reagoiva solujen alaryhmä ei ilmentänyt gp90MEL-14:ää, imusolmukespesifistä homing-reseptoria. Tulokset tunnistavat CD4+ T-solujen alaryhmän, joka saattaa olla tärkeä osa soluvälitteistä immuunivastetta tälle virukselle. Tiedot viittaavat myös siihen, että vastaus M-proteiinille on tärkeä taudin etenemisen estämisessä C57BL/6-hiirissä, koska tätä proteiinia reko$nisoivia soluja ei ole jatkuvasti infektoituneissa hiirissä.

**Tulos**

Immuunivaste hiiren koronavirukselle: Viruksen glykoproteiineihin reagoivan CD4+ T-solujen negatiivisen CD4+ T-solujen alaryhmän tunnistaminen.

**Esimerkki 1.4504**

Tarkoituksemme on tarkastella Bacteriophage MS2 -viruksen kaltaisiin hiukkasiin (VLP) perustuvaa uutta jakelualustaa, mukaan lukien niiden rakenteen esittely, niiden mahdollisuudet jakelualustana ja niiden odotettu käyttö lääketieteessä ja muilla aloilla. Bakteriofagi MS2:n VLP:t ovat nanohiukkasia, joissa ei ole viruksen geneettistä materiaalia, ja ne voivat koota itse itsensä päällysproteiinista ikosaedriseksi kapsidiksi. Ne ovat uusi toimitusalusta, ja niillä on lukuisia ominaisuuksia, jotka tekevät niistä sopivia ja houkuttelevia RNA:iden tai DNA:iden, epitooppipeptidien ja lääkkeiden kohdennettuun toimittamiseen proteiinikapsidin sisällä. Lyhyesti sanottuna MS2 VLP:t soveltuvat uutena toimitusalustana kohdennettujen aineiden toimittamiseen, ja ne ovat lupaavia käytettäväksi diagnostiikassa, rokotteissa ja terapeuttisissa menetelmissä.

**Tulos**

Bakteriofagi MS2:n viruksen kaltaisiin hiukkasiin perustuva uusi jakelualusta

**Esimerkki 1.4505**

Proteiinien merkitseminen peptidillä on yleisesti käytetty tekniikka proteiinien havaitsemisen helpottamiseksi ja proteiinien puhdistamiseksi. Peptidimerkinnän joustavuus on tärkeää, koska mikään merkintä ei sovi kaikkiin tarkoituksiin. Tässä raportissa kuvataan SARS-assosioituneen koronaviruksen nukleokapsidin (SARS-N) kahden lyhyen peptidin käyttöä proteiinimerkkeinä. Merkittyjen proteiinien tuottamiseen tarkoitetut plasmidit luotiin ligaamalla synteettisiä oligonukleotideja peptidiä koodaaville alueille proteiinia koodaavan sekvenssin jälkeen. Tiedot osoittavat, että prokaryoottisesti ilmentynyt HIV-1 Gag/p24-fuusioproteiini tunnistetaan Western blotilla ja että se puhdistetaan tehokkaasti affiniteettipuhdistuksella käyttämällä monoklonaalisia vasta-aineita tunnisteita vastaan. Kuvattu SARS-peptidivasta-ainejärjestelmä tarjoaa vaihtoehtoisen merkintämahdollisuuden proteiinitutkimuksen kasvavalla alalla.

**Tulos**

SARS-assosioituneesta koronaviruksesta peräisin olevat peptidit proteiinien ilmentämisen ja puhdistamisen tunnisteina

**Esimerkki 1.4506**

Tavoite: Tavoitteena on esitellä virusinfektioiden yleisyys ja kirjo primaarisesti immuunipuutteisilla lapsilla. Menetelmät: Tiedot saatiin Kuwaitin kansallisesta primaaristen immuunipuutostautien (PID) rekisteristä vuosina 2004-2018. Tulokset: KNPIDR-rekisteriin rekisteröitiin tutkimusjakson aikana yhteensä 274 PID-lasta, joilla oli vallitsevana sellulaariseen ja humoraaliseen immuniteettiin vaikuttavia immuunipuutoksia, joita seurasivat yhdistetyt immuunipuutokset, joihin liittyi oireyhtymän piirteitä, ja immuunijärjestelmän säätelyhäiriöitä aiheuttavat sairaudet. Infektiokomplikaatioita esiintyi 82,4 prosentilla potilaista, ja virusinfektioita esiintyi 31,7 prosentilla rekisteröidyistä potilaista. Neljäkymmentäviisi potilasta (16,4 %) sairastui vähintään kahden organismin aiheuttamiin virusinfektioihin, ja näistä 20 potilasta sairasti kolme tai useampia virusinfektioita. Virusinfektioiden ja PID-luokan välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteys. Virusinfektioiden ja sukupuolen tai potilaiden alkamisiän välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Virusinfektioita oli tutkimusjakson aikana yhteensä 170, ja niiden aiheuttajina olivat pääasiassa CMV (22,2 %), adenovirus (11,7 %), EBV (11,1 %) ja enterovirukset (7,4 %). CMV- ja parainfluenssainfektiot olivat yleisempiä solu- ja humoraaliseen immuniteettiin vaikuttavien immuunipuutosten ryhmässä, kun taas EBV ja ihmisen papilloomavirus (HPV) olivat yleisempiä immuunijärjestelmän säätelyhäiriöiden ryhmässä ja yhdistettyjen immuunipuutosten ryhmässä, joihin liittyy oireyhtymiä. Yleisin oire oli viremia (28,8 %), jota seurasivat keuhkokuume (28,2 %) ja ihoinfektiot (17,6 %). Yleisimmät viremian aiheuttajat olivat CMV, jota seurasivat adenovirus ja EBV, kun taas yleisimmät keuhkokuumetta aiheuttaneet organismit olivat CMV, jota seurasivat rinovirus ja parainfluenssa. Rekisteröityjen potilaiden joukossa oli 80 kuolemantapausta, joista 10 prosenttia johtui virusinfektioista. Päätelmät: Virusinfektiot ovat yleisiä PID:ssä, ja ne aiheuttavat monenlaisia kliinisiä oireita, jotka aiheuttavat merkittävää sairastuvuutta ja kuolleisuutta.

**Tulos**

Ensisijaisesti immuunipuutteisten lasten virusinfektioiden kirjo: Raportti kansallisesta rekisteristä

**Esimerkki 1.4507**

Tavoite Ilmastoparametrit ovat tärkeitä tekijöitä, jotka vaikuttavat tarttuviin tauteihin, kuten vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään (SARS) Wuhanissa, Kiinassa. Sen jälkeen sovellettiin yleistettyä additiivista mallia, jolla tutkittiin lämpötilan, kosteuden ja vuorokausilämpötilan vaihtelun vaikutusta COVID-19:n päivittäiseen kuolleisuuteen. Wuhanissa oli yhteensä 2299 COVID-19-kuolleisuuslukemaa. Vuorokausilämpötilan vaihteluvälillä havaittiin positiivinen yhteys COVID-19-kuolleisuuteen (r = 0,44), mutta suhteellisella kosteudella negatiivinen yhteys (r = -0,32). Lisäksi kukin yhden yksikön lisäys vuorokausilämpötilan vaihteluvälissä oli yhteydessä vain 2,92 prosentin (95 % CI: 0,61 %, 5,28 %) lisäykseen COVID-19-kuolleisuudessa viiveellä 3. Sekä lämpötilan että absoluuttisen kosteuden yhden yksikön nousu oli kuitenkin yhteydessä COVID-19-kuolleisuuden vähenemiseen viiveellä 3 ja viiveellä 5. Yhteenvetona voidaan todeta, että tämän tutkimuksen mukaan lämpötilan vaihtelu ja ilmankosteus voivat olla tärkeitä COVID-19-kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä.

**Tulos**

Lämpötilan vaihtelun ja kosteuden vaikutus COVID-19:n kuolleisuuteen Wuhanissa.

**Esimerkki 1.4508**

Taustaa: Tähän mennessä ei ole tehty tutkimuksia, joissa olisi arvioitu pyhiinvaeltajien tietämystä, asenteita ja käytäntöjä MERS-CoV:stä vuotuisen Hajj-pyhiinvaelluksen aikana, jotta voitaisiin selvittää, onko näitä seikkoja tarpeen parantaa. Menetelmät: Tutkimus toteutettiin poikkileikkaustutkimuksena, jossa otos otettiin sopivalla tavalla. Osallistujat olivat yli 18-vuotiaita pyhiinvaeltajia, jotka puhuivat arabiaa tai englantia. Itse laadittu strukturoitu kyselylomake jaettiin Hajj-kauden aikana Mekassa. Tietojen analysoinnissa käytettiin kuvailevaa ja moninkertaista lineaarista regressioanalyysia. Tulokset: Tutkimukseen osallistui 2507 henkilöä, joista 80 prosenttia oli naisia, ja iän mediaani (IQR) oli 35 (24,5e43,5) vuotta. Pyhiinvaeltajilla oli kohtalaisen oikeat tiedot ja tarkat asenteet MERS-CoV:stä, joiden mediaanipisteet olivat 5 (IQR 4e7) ja 6 (IQR: 5e7). Koulutustaso ja työllisyystilanne olivat merkittävästi yhteydessä tietoihin, kun taas sukupuoli ja ikä olivat merkittävästi yhteydessä asenteisiin ja käytäntöihin (P < 0,05). Tietojen, asenteiden ja käytäntöjen välinen korrelaatio oli merkittävä (korrelaatiokerroin: 0,207; P < 0,05). Paremman tietämyksen todettiin ennustavan myönteisiä käytäntöjä. Päätelmät: Nämä havainnot antavat tietoa suunniteltaessa tulevia interventioita, joilla edistetään erityisiä viestejä MERS-CoV:tä koskevien tietojen lisäämiseksi, asenteiden muuttamiseksi ja käytäntöjen parantamiseksi.

**Tulos**

"Terveytesi on tärkeää Hajjille": Muslimipyhiinvaeltajien tietämys, asenteet ja käytännöt Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksesta (MERS-CoV) Hajj-kauden aikana.

**Esimerkki 1.4509**

Vuoden 2019 koronavirusepidemiat ovat aiheuttaneet vakavia huolia sen mahdollisista haitallisista vaikutuksista raskauteen. COVID-19-keuhkokuumeeseen sairastuneiden raskaana olevien naisten äidin ja vastasyntyneen tuloksista on vain vähän tietoa. Teimme tapaus-verrokkitutkimuksen vertaillaksemme COVID-19-keuhkokuumetta sairastavien ja ilman COVID-19-keuhkokuumetta olevien raskaana olevien naisten kliinisiä ominaisuuksia sekä äidin ja vastasyntyneen tuloksia. Tammikuun 24. päivän ja helmikuun 29. päivän 2020 välisenä aikana oli kuusitoista raskaana olevaa naista, joilla oli vahvistettu COVID-19-keuhkokuume, ja kahdeksantoista epäiltyä tapausta, jotka otettiin synnytykseen kolmannella raskauskolmanneksella. Kahdella synnytys oli emättimen kautta ja lopuille tehtiin keisarileikkaus. Vain harvalla potilaalla oli hengitystieoireita (kuumetta ja yskää) sairaalaan tullessa, mutta useimmilla oli COVID-19-keuhkokuumeelle tyypilliset rintakehän TT-kuvat. Kontrollipotilaisiin verrattuna COVID-19-keuhkokuumepotilaiden valkosolujen (WBC), neutrofiilien, C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja alaniiniaminotransferaasin (ALT) määrä oli pienempi. Keuhkokuumepotilaiden synnytyksen jälkeisissä verikokeissa todettiin kohonneita WBC-, neutrofiili-, eosinofiili- ja CRP-pitoisuuksia. Kolmella (18,8 %) ja kahdella (10,5 %) vahvistetun tai epäillyn COVID-19-keuhkokuumeen saaneella äidillä oli ennenaikainen synnytys äidin komplikaatioiden vuoksi, mikä oli huomattavasti enemmän kuin kontrolliryhmässä. Yhdelläkään ei ilmennyt hengitysvajausta sairaalassaoloaikana. Vastasyntyneillä ei todettu COVID-19-infektiota, eikä yhdelläkään heistä ollut vakavia vastasyntyneisyyskomplikaatioita. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittajalle/rahoittajalle, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

COVID-19-keuhkokuumetta sairastavien raskaana olevien naisten äidin ja vastasyntyneen tulokset: tapaus-verrokkitutkimus.

**Esimerkki 1.4510**

Olemme kehittäneet koko genomin kattavan virustunnistusprosessin, jossa yhdistyvät ulostemateriaalin virustunnistukseen optimoitu herkkä nukleiinihappovalmistelu, Illumina MiSeq -sekvensointi ja uusi sekvensoinnin jälkeinen virustunnistusalgoritmi. Rikastettu virusnukleiinihappo muunnettiin kaksijuosteiseksi DNA:ksi ja sille tehtiin Illumina MiSeq -sekvensointi. Tuloksena saadut lyhyet lukemat käsiteltiin uudella iteratiivisella Python-algoritmilla SLIM sellaisten sekvenssien tunnistamiseksi, joilla oli homologiaa tunnettujen virusten kanssa. De novo -kokoonpanoa käytettiin sitten täydellisten virusgenomien tuottamiseen. Prosessin herkkyys osoitettiin HIV-1-tartunnan saaneiden potilaiden ulostenäytteillä. Kvantitatiivinen arvio tämän osaston nisäkäs-, kasvi- ja bakteeriviruspitoisuudesta saatiin aikaan, ja syväsekvensointitiedot riittivät 12 täydellisen virusgenomin kokoamiseen kuudesta virusperheestä. Menetelmällä havaittiin suuria määriä enteropatiaa aiheuttavia viruksia, jotka ovat normaalisti hallinnassa terveillä aikuisilla, mutta jotka voivat olla mukana HIV-1-infektion patogeneesissä, ja se tarjoaa tehokkaan välineen virusten havaitsemiseen ja HIV-1:n etenemiseen ja patogeneesiin liittyvien ulosteen viromin muutosten analysointiin.

**Tulos**

Täyden genomin virusten havaitseminen ulostenäytteistä käyttämällä herkkää nukleiinihappovalmistetta, syväjaksottelua ja uutta iteratiivista sekvenssien luokittelualgoritmia.

**Esimerkki 1.4511**

Evoluutiobiologi Rossiter H. Crozierin muistolle, joka anteliaisuudellaan ja uteliaisuudellaan innoitti monia opiskelijoita ja tutkijoita Australiassa ja ulkomailla. doi: bioRxiv preprint 2 Molekyylifylogenetiikka on avainasemassa vertailevassa genomiikan tutkimuksessa, ja sen vaikutukset tieteeseen, teollisuuteen, hallitukseen, kansanterveyteen ja yhteiskuntaan ovat yhä merkittävämpiä. Olemme sitä mieltä, että nykyisestä fylogeneettisestä protokollasta puuttuu kaksi kriittistä vaihetta ja että niiden puuttuminen mahdollistaa mallin virheellisen määrittelyn ja vahvistusharhan aiheettoman vaikutuksen fylogeneettisiin arvioihin. Perustuen vakiintuneiden mutta liian vähän käytettyjen menettelyjen (esim, fylogeneettisten olettamusten arviointi ja sopivuuden hyvyystestit), esittelemme uuden fylogeneettisen protokollan, joka vähentää vahvistusharhoja ja lisää fylogeneettisten estimaattien tarkkuutta. doi: bioRxiv preprint CONFIRMATION BIAS IN PHYLOGENETICS Bayesin menetelmät (77-82)) tai käyttämällä ei-parametrisia fylogeneettisiä menetelmiä (eli parsimony-menetelmiä (66,68,70,70,71,(83)(84)(85)). Todellisuudessa monet tutkijat analysoivat aineistonsa käyttämällä useita mallipohjaisia fylogeneettisiä menetelmiä, ja raportit, joissa käytetään ainoastaan parsimony-menetelmiä, ovat yhä harvinaisempia. Valitusta fylogeneettisestä menetelmästä riippuen tutkijoiden on ehkä valittava sopiva sekvenssin evoluutiomalli (eli malli, jossa yhdistyvät substituutiomalli ja rates-across-sites -malli), jota sovelletaan ali-MSA:han. Tämä valinta tehdään usein käyttämällä mallinvalintamenetelmiä (6,86-97). Kun on valittu fylogeneettinen menetelmä ja soveltuvissa tapauksissa sopiva sekvenssin evoluutiomalli, seuraava vaihe on tarkkojen estimaattien saaminen puusta ja evoluutioprosesseista, jotka ovat johtaneet aineistoon. Fylogeneettiset menetelmät on toteutettu monissa ohjelmissa (66-85), ja valituista menetelmistä riippuen käyttäjät saavat usein myös ei-parametrisen bootstrap-todennäköisyyden (98) tai kladien uskottavuuden (99) mitatakseen tukea fylogenian divergenssitapahtumille.

**Tulos**

Uusi fylogeneettinen protokolla: Molekyylifylogenetiikan mallin virheellisen määrittelyn ja vahvistusharhan käsittely molekyylifylogenetiikassa.

**Esimerkki 1.4512**

SARSiin liittyvä koronavirus tunnistettiin vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän aiheuttajaksi, ja luonnonvaraisista eläimistä löydettiin suuri virusjoukko. Virus tuottaa lääkeresistenssiä nopean mutageneesin avulla ja pakenee viruslääkehoitoa. Eri geeneihin kohdistuvat siRNA:t olisivat vaihtoehto lääkeresistenssin voittamiseksi. Tässä raportoimme tehokkaista siRNA:ista, jotka kohdistuvat rakenteellisiin geeneihin (eli piikkiin, kuoreen, kalvoon ja nukleokapsidiin), ja niiden antiviraalisesta kinetiikasta. Osoitimme myös kahden eri funktionaalisiin geeneihin kohdistuvan siRNA:n synergistiset vaikutukset hyvin pienellä annoksella. Tuloksemme voivat tasoittaa tietä kustannustehokkaiden siRNA-aineiden kehittämiselle viruslääkehoitoa varten tulevaisuudessa.

**Tulos**

SARS-assosioituneen koronaviruksen rakenne- ja replikaasigeeneihin kohdistuvien siRNA:iden kinetiikka ja synergistiset vaikutukset.

**Esimerkki 1.4513**

Tämä tutkimus edistää vieraanvaraisuuden ja matkailun alaa tarkastelemalla liiketoimintaedellytysten ja matkailuyritysten taloudellisen suorituskyvyn välistä vuorovaikutusta sekä Kiinassa että Taiwanissa. Tutkimuksessa selvitetään, parantaako liiketoimintaedellytysten paraneminen matkailuyritysten taloudellista suorituskykyä ja onko matkailuyritysten taloudellisella menestyksellä merkitystä liiketoiminnan kehittymiselle. Kointegraatiotestin tulokset tukevat yleisesti ottaen kahden muuttujan, liiketoimintaedellytysten ja matkailuyritysten taloudellisen suorituskyvyn, välistä pitkän aikavälin tasapainosuhdetta, ja Grangerin kausaalisuustestin tulokset osoittavat, että nämä kaksi tekijää vahvistavat toisiaan sekä Kiinassa että Taiwanissa. Tässä tutkimuksessa osoitetaan siis, että matkailuyritysten taloudellinen menestys vaikuttaa merkittävästi liiketoiminnan kehitykseen ja että liiketoimintaolosuhteet vahvistavat matkailuyritysten taloudellista suorituskykyä. Tutkimuksessa käsitellään myös eräitä liikkeenjohdollisia vaikutuksia. r

**Tulos**

Liiketoimintaedellytysten ja matkailuyritysten taloudellisen suorituskyvyn väliset vuorovaikutukset: Todisteet Kiinasta ja Taiwanista

**Esimerkki 1.4514**

Vuodesta 2007 lähtien toistuvat zikaviruksen (ZIKV) taudinpurkaukset ovat vaikuttaneet miljooniin ihmisiin maailmanlaajuisesti ja aiheuttaneet maailmanlaajuista terveysongelmaa vakavien komplikaatioiden, kuten mikrokefalian ja Guillain Barren oireyhtymän, vuoksi. Yleensä ZIKV tarttuu hyttysten (Aedes aegypti) välityksellä, kuten muutkin flavivirukset, mutta raporttien mukaan ZIKV tarttuu myös verensiirroilla ja seksuaalisella tavalla, mikä tekee tilanteesta hälyttävän. Markkinoilla ei ole toistaiseksi yhtään Zika-tautiin spesifistä lääkettä tai rokotetta. Viime kuukausina on kuitenkin seulottu useita viruslääkemolekyylejä virus- ja isäntäproteiineja vastaan. Näistä (-)-Epigallokatekiini-3-gallata (EGCG), vihreän teen polyfenoli, on osoittanut suurta viruksisidistä potentiaalia flaviviruksia, kuten ZIKV:tä, vastaan. EGCG:n viruksen proteiineihin kohdistuvan vaikutuksen mekanismia ei kuitenkaan ole vielä täysin selvitetty, paitsi että sen vuorovaikutuksesta viruksen kuoriproteiinin ja viruksen proteaasin kanssa tiedetään vain vähän. Koska kirjallisuus on osoittanut EGCG:n merkittäviä estäviä vuorovaikutuksia erilaisia kinaaseja ja bakteerien DNA-gyraaseja vastaan, suunnittelimme tutkimuksemme löytämään EGCG:n estävät vaikutukset ZIKV NS3 -helikaasia vastaan. NS3-eliksaasilla on merkittävä rooli viruksen replikaatiossa purkamalla RNA:ta NTP:n hydrolyysin jälkeen. Käytimme molekyylien telakointi- ja simulointimenetelmää ja löysimme merkittäviä vuorovaikutussuhteita ATP-aasikohdassa ja myös RNA:n sitoutumiskohdassa. Lisäksi entsymaattinen määritys on osoittanut merkittävää NTPaasiaktiivisuuden estoa, jonka IC50-arvo on 295,7 nM ja Ki 0,387 ± 0,034 µM. Tutkimuksemme viittaa mahdollisuuteen, että EGCG:tä voitaisiin pitää ensisijaisena runkomolekyylinä laajakirjoisten ja monikohdistettujen inhibiittoreiden kehittämiseksi ZIKV:tä ja muita flaviviruksia vastaan. author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa.

**Tulos**

Mekanistinen näkemys epigallokatekiini-3-gallaatin aiheuttamasta Zika-viruksen NS3-eliksaasin estosta epigallokatekiini-3-gallaatilla

**Esimerkki 1.4515**

Krooninen munuaissairaus on epidemiologisesti tunnistettu riskitekijä vakavan dengue-taudin kehittymiselle denguesta kärsivillä potilailla. Saatavilla oleva tieto immuunipatogeneesistä denguesta kärsivillä loppuvaiheen munuaistautipotilailla on kuitenkin riittämätöntä. Teimme in vitro -tutkimuksen arvioidaksemme peräkkäisiä immunologisia reaktioita ja viruskuormaa dengueviruksen tyypin 2 infektoimissa mononukleaarisoluissa, jotka olivat peräisin ESRD-potilaista (n = 34) ja terveistä kontrolleista (n = 30). Interleukiinien (IL)-1-reseptoriantagonistin (Ra), IL-2:n, IL-6:n, IL-8:n, IL-10:n, IL-12p40:n, granulosyytti-makrofagikolonioita stimuloivan tekijän (GM-CSF), monosyyttien kemotaktisen proteiini-1:n (MCP-1) pitoisuudet, makrofagien tulehdusproteiini-1b (MIP-1b), verisuonten endoteelin kasvutekijä (VEGF), tuumorinekroositekijä (TNF)-α ja viruskuorman syklikynnys (Ct) mitattiin dengueviruksen tyypin 2

**Tulos**

immuunivälittäjäaineiden heikentynyt tuotanto dengueviruksen tyypin 2 infektoimissa mononukleaarisoluissa aikuisilla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, infektoitujen mononukleaarisolujen määrä 6 h, 24 h, 48 h ja 72 h infektion jälkeen. Löysimme ESRD-ryhmässä merkittävästi korkeampia GM-CSF- ja IL-2-tasoja 6 h infektion jälkeen. IL-8-, IL-10-, IL-12p40-, TNF-α-, MCP-1- ja MIP-1b-tasojen havaittiin kuitenkin olevan merkittävästi alhaisempia kuin kontrolliryhmässä. ESRD-ryhmässä havaittiin 24, 48 ja 72 tuntia infektion jälkeen merkittävästi alhaisemmat IL-1Ra-, IL-6-, IL-8-, IL-10-, IL-12p40-, TNF-α-, MCP-1- ja MIP-1b-tasot. Myös VEGF:n pitoisuudet 24 ja 48 tunnin kohdalla sekä GM-CSF:n pitoisuudet 48 ja 72 tunnin kohdalla havaittiin pienemmiksi ESRD-ryhmässä kuin kontrolliryhmässä. Kontrolliryhmään verrattuna viruskuorman Ct-arvot olivat merkitsevästi alhaisemmat ESRD-ryhmässä 6 tuntia ja 24 tuntia infektion jälkeen Viruskuorman Ct-arvoissa ei havaittu merkittävää eroa kahden ryhmän välillä 48 tuntia ja 72 tuntia infektion jälkeen. Tutkimuksemme paljastaa, että dengue-infektoituneiden mononukleaaristen solujen immuunivälittäjäaineiden ilmentyminen on heikentynyt ESRD-potilailla.

**Esimerkki 1.4516**

Ihmisten, eläinten ja ekosysteemien terveyteen kohdistuvat uudet haasteet edellyttävät uudenlaisia ratkaisuja: Uudet taudit syntyvät ihmisten, kotieläinten ja luonnonvaraisten eläinten uusista kokoonpanoista; uudet paineet, jotka kohdistuvat aiemmin vankkoihin ja joustaviin ekosysteemeihin, vaarantavat niiden eheyden; synteettiset yhdisteet ja keinotekoiset organismit, jotka ovat uusia luonnossa, leviävät arvaamattomasti ympäri maailmaa. Globalisaatio tarjoaa tartuntavaarallisille organismeille mahdollisuuksia päästä uusiin isäntiin ja muuttaa levinneisyyttään ja virulenssiaan. Minkälaista koulutusta olisi kehitettävä, jotta ammattilaiset saisivat oikeat välineet vastata näihin haasteisiin? Tässä artikkelissa annamme suosituksia suojelulääketieteen akateemisten ohjelmien kehittämiseksi. Keskustelemme tarpeesta ja eduista, joita on saavutettavissa, jos suojelulääketieteen lähestymistapaa käytetään todellisten tilanteiden ratkaisemiseen, ja esittelemme esimerkkejä siitä, miten tätä sovelletaan nykyään. Ehdotamme, että suojelulääketieteen harjoittajalta vaaditaan keskeisiä taitoja, ja suosittelemme keskeisiä näkökohtia uusien suojelulääketieteen koulutusohjelmien suunnittelua varten. Tarkastelemme nykyisiä ohjelmia, jotka tarjoavat luonnonsuojelulääketieteen sisältöä, ja annamme esimerkkejä mahdollisuuksista, joita luonnonsuojelulääkärin urasta kiinnostuneille on tarjolla.

**Tulos**

Luonnonsuojelulääketieteen koulutusohjelmien suunnittelu - oikeiden ammattilaisten tuottaminen oikeilla välineillä varustettuna.

**Esimerkki 1.4517**

on maailmanlaajuisesti esiintyvä tartuntatauti. MTB-tartunnan saaneet lapset etenevät todennäköisemmin aktiiviseksi tuberkuloosiksi (ATB); tämän prosessin taustalla oleva molekulaarinen mekanismi on kuitenkin ollut pitkään arvoitus. Käytimme leimavapaata kvantitatiivista proteomitekniikkaa plasman proteiinien erojen tunnistamiseksi ja luonnehtimiseksi ATB:n ja latentin tuberkuloosi-infektion (LTBI) välillä lapsilla. MTB-infektioon viittaavien erojen havaitsemiseksi valitsimme ensin proteiinit, joiden ilmentymät poikkesivat selvästi ATB- ja LTBI-ryhmien ja kontrolliryhmien (tulehduksellisen taudin kontrolli (IDC) ja terveen kontrollin (HC) ryhmät) välillä. Yhteensä 521 proteiinia erosi (> 1,5-kertaisesti tai < 0,6-kertaisesti) LTBI-ryhmässä ja 318 proteiinia ATB-ryhmässä kontrolliryhmiin verrattuna. Näistä 49 päällekkäistä proteiinia ilmentyi eri tavoin LTBI- ja ATB-ryhmän välillä. Gene Ontology (GO) -analyysi osoitti, että useimmilla proteiineilla oli solu- ja organellijakauma. MTB-infektiotila liittyi pääasiassa eroihin sitoutumis-, solu- ja aineenvaihduntaprosesseissa. XRCC4, PCF11, SEMA4A ja ATP11A valittiin ja tarkistettiin edelleen qPCR:llä ja western blotilla. MRNA-tasolla XRCC4:n, PCF11:n ja SEMA4A:n ilmentyminen oli lisääntynyt ATB-ryhmässä verrattuna LTBI:hen. Proteiinitasolla kaikkien näiden proteiinien ilmentyminen Western blot -menetelmällä ATB/LTBI-ryhmässä oli yhdenmukainen proteomitutkimuksen osoittamien suuntausten kanssa. Tuloksemme tarjoavat tärkeitä tietoja tulevia mekanismitutkimuksia ja biomarkkerien valintaa varten lasten MTB-infektiota varten.

**Tulos**

Plasman proteiinien karakterisointi lapsilla, joilla on erilainen Mycobacterium tuberculosis -infektiotilanne, käyttäen leimavapaata kvantitatiivista proteomiikkaa.

**Esimerkki 1.4518**

Fibroblastisten retikulaarisolujen (FRC) tiedetään asuttavan imusoluelinten T-solurikkaita alueita, joilla ne koordinoivat T-solujen ja dendriittisten solujen vuorovaikutusta. FRC-solujen in vivo -manipulaatiota on kuitenkin rajoittanut tähän sukulinjaan kohdistuvien geneettisten välineiden puute. Tässä hiirimallilla, jossa FRC:t poistetaan ehdollisesti, osoitamme niiden välttämättömän roolin virusten vastaisissa T-soluvasteissa. Odottamatta FRC:n häviäminen heikentää myös humoraalista immuniteettia B-solujen heikentyneen elinkelpoisuuden ja follikulaarisen organisaation vuoksi. Follikkelissa asuvat FRC:t loivat B-lymfosyyteille suotuisan markkinaraon tuottamalla sytokiinia BAFF. Näin ollen tutkimuksemme osoittaa, että adaptiivinen immuniteetti edellyttää ehjää FRC-verkostoa, ja valaisee FRC:iden osajoukkoa, joka kontrolloi B-solujen homeostaasia ja follikkelin identiteettiä. Sekundaariset imukudoselimet ovat olennaisia paikkoja adaptiivisten immuunivasteiden induktiolle. Yksi niiden huomattavimmista ominaisuuksista on B- ja T-solujen erottelu erillisiin alueisiin, jotka käsittävät rakenteellisia ja toiminnallisia yksiköitä optimaalisen immuunisolujen

**Tulos**

B-solujen homeostaasiaa ja follikkelin rajoja säätelevät fibroblastiset retikulaariset solut HHS Public Access Author manuskripti

**Esimerkki 1.4519**

Prohibitiinit (PHB) ovat telineproteiineja, jotka muokkaavat monia solujen selviytymistä, aineenvaihduntaa ja tulehdusta sääteleviä signaalireittejä. Useita PHB:hen kohdistuvia lääkkeitä on tunnistettu ja arvioitu erilaisiin kliinisiin sovelluksiin. Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset osoittavat, että nämä PHB-ligandit voivat olla hyödyllisiä onkologiassa, kardiologiassa ja neurologiassa sekä liikalihavuuden torjunnassa. Tässä katsauksessa käsitellään PHB:n fysiologista roolia terveydessä ja sairauksissa sekä PHB-ligandien nykyistä kehitystä.

**Tulos**

Kemian ja biologian katsaus Prohibitin Ligands in Cell Death and Survival: Mode of Action and Therapeutic Potential (Estoliitin ligandit solukuolemassa ja selviytymisessä: toimintatapa ja terapeuttinen potentiaali).

**Esimerkki 1.4520**

Tällä hetkellä on käytettävissä monenlaisia analyysimenetelmiä virusten osoittamiseksi ympäristön vesinäytteistä. Molekyylimenetelmillä, kuten polymeraasiketjureaktiolla (PCR) ja kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR:llä (qPCR), on suurin herkkyys ja spesifisyys veden viruskontaminaation tutkimisessa, joten niitä käytetään yleisimmin ympäristövirologiassa. PCR:n suuresta herkkyydestä huolimatta sen tärkein rajoitus on havaitun virusgenomin ja viruksen infektiivisyyden välisen korrelaation puuttuminen, mikä rajoittaa päätelmiä sen merkityksestä kansanterveyden kannalta. Jos halutaan saada tietoa havaittujen virusten infektiivisyydestä, kultivointi eläinsoluviljelmillä on kultainen standardi. Soluviljelmien infektiivisyysmääritykset ovat kuitenkin työläitä, aikaa vieviä ja kalliita. Kaikki virukset eivät myöskään kykene tuottamaan sytopaattista vaikutusta, ja ihmisen norovirusten kaltaisilla viruksilla ei ole saatavilla solulinjoja, joita voitaisiin kasvattaa. Tässä lyhyessä katsauksessa esitetään yhteenveto ja kriittinen arviointi erilaisista lähestymistavoista, joita on hiljattain ehdotettu perinteisten soluviljely- ja PCR-määritysten rajoitusten poistamiseksi, kuten integroitu soluviljely-PCR-määritys, genomin eheyden osoittaminen, kapsidin eheyden osoittaminen ja viruksen kapsidiproteiiniin kohdistuvien oksidatiivisten vaurioiden mittaaminen. Virusten infektiivisyyden arvioimiseksi vesinäytteistä on ehdotettu myös infektiivisten virusten nopeaa havaitsemista koskevia tekniikoita, kuten fluoresenssimikroskopiaa ja automaattista virtaussytometriaa.

**Tulos**

Menetelmät ihmisen tarttuvien suolistovirusten osoittamiseksi ympäristön vesinäytteistä

**Esimerkki 1.4521**

Vaikka flavivirukset koodaavat omia helikaasejaan, on näyttöä siitä, että näiden virusten replikaatio ja/tai kokoaminen edellyttää myös soluhelikaaseja. Virus- ja soluheliksaasien toimintamekanismeja ei yleisesti ottaen tunneta. Lisäksi joissakin tapauksissa entsymaattista aktiivisuutta ei edes vaadita niiden rooliin virusbiologiassa. Osoitimme äskettäin, että isännän nukleolaarisen helikaasin DDX56:n ilmentyminen on tärkeää Länsi-Niilin viruksen (WNV) hiukkasten infektiivisyydelle. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että tämän entsyymin helikaasiaktiivisuus on olennainen sen roolin kannalta infektiivisten WNV-virionien kokoamisessa. DDX56:n kapsidia sitovan alueen yli-ilmentäminen vähentää myös WNV:n infektiivisyyttä, mikä viittaa siihen, että DDX56:n ja kapsidiproteiinin vuorovaikutus on tärkeä vaihe virionin kokoamisreitillä. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa osoitetaan, että solun helikaasin entsymaattinen aktiivisuus on kriittinen flavivirusten infektiivisyyden kannalta. Kruunu

**Tulos**

DDX56:n helikaasiaktiivisuutta tarvitaan sen rooliin Länsi-Niilin viruksen tartuntavaarallisten hiukkasten kokoamisessa.

**Esimerkki 1.4522**

Hiivan etukäteisgenetiikan voima on perusta, jolla autofagian tutkimusala on vakaasti perustettu. Täydentävä työ autofagiasta korkeammissa eukaryooteissa on paljastanut sekä tämän prosessin syvän säilymisen että uusia mekanismeja, joilla autofagiaa säädellään kehityksen, immuniteetin ja hermoston homeostaasin yhteydessä. Uusien säännöllisesti lomittuneiden palindromisten toistojen ja CRISPR-assosioituneen proteiini 9:n (CRISPR/Cas9) kaltaisten teknologioiden viimeaikainen käyttöönotto on alkanut helpottaa pyrkimyksiä määritellä uusia autofagiatekijöitä ja -reittejä nisäkässoluissa tehtävällä geneettisellä seulonnalla. Tässä tutkimuksessa pyrimme kehittämään laajennetun autofagian raportointityökalupaketin, joka soveltuu CRISPR/Cas9-seulontaan. Nisäkässoluissa tehdyssä genominlaajuisessa seulonnassa löydettiin lähes kaikki tunnetut autofagiaan liittyvät (ATG) tekijät sekä aiemmin tuntemattomia tekijöitä, kuten vacuolar protein sorting 37 homolog A (VPS37A), transmembraaniproteiini 251 (TMEM251), amyotrofinen lateraaliskleroosi 2 (ALS2) ja TMEM41B. Tämän tietokokonaisuuden validoimiseksi käytimme kvantitatiivista mikroskopiaa ja biokemiallisia analyysejä osoittaaksemme, että yksi uusi osuma, TMEM41B, on välttämätön fagosforin kypsymiselle. TMEM41B on integraalinen endoplasmisen retikulumin (ER) kalvoproteiini, joka on kaukana sukua vakiintuneelle autofagiatekijälle vacuole membrane protein 1 (VMP1), ja tietomme osoittavat, että näillä kahdella tekijällä on toisiinsa liittyvä, vaikkakaan ei täysin päällekkäinen rooli autofagosomin biogeneesissä. Yhteenvetona voidaan todeta, että työmme paljastaa uusia ATG-tekijöitä, paljastaa autofagian reseptorien geneettisten vuorovaikutusten muokattavan verkoston ja tarjoaa arvokkaan resurssin (http://crispr.deniclab.com) uusien autofagian mekanismien jatkuvaa etsintää varten. Eukaryoottisolut käyttävät autofagiaa poistamaan ei-toivottuja rakenteita - kuten proteiiniaggregaatteja, solunsisäisiä patogeenejä ja vaurioituneita organelleja - jotka ovat liian suuria käsiteltäviksi PLOS Biology | https://doi.Citation: Shoemaker CJ, Huang TQ, Weir NR, Polyakov NJ, Schultz SW, Denic V (2019) CRISPR-seulonta käyttäen laajennettua autofagia-reportterien työkalupakkia tunnistaa TMEM41B:n uutena autofagiatekijänä. PLoS Biol 17(4): e2007044. proteasomin toimesta. Tämä epätavallinen vesikkelikuljetusreitti alkaa sytoplasmakohteiden pakkaamisella kaksimembraaniseen vesikkeliin (autofagosomi) ja päättyy niiden hajottamiseen lysosomissa. Syvempi ymmärrys autofagiasta proteiinien säänneltynä liikevaihtomekanismina voi tarjota uusia hoitomuotoja erilaisiin ihmisen patologioihin, kuten neurodegeneratiivisiin sairauksiin, sydän- ja verisuonisairauksiin ja syöpään. Tässä tutkimuksessa pyrimme luomaan uusia raportoijia nisäkkäiden autofagian tutkimiseksi geneettisen seulonnan avulla. Tämän lähestymistavan avulla pystyimme suorittamaan koko genomin laajuisia CRISPR-tiedonkeruuseulontoja (CRISPR knockout screen) ja saamaan talteen lähes kaikki tunnetut nisäkkäiden autofagiaan liittyvät (ATG) tekijät. Lisäksi löysimme useita tuntemattomia proteiineja, mukaan lukien endoplasmisen retikulumin (ER) transmembraaniproteiini 41B (TMEM41B), jonka osoitimme tarvitsevan autofagosomin esiasteiden kalvojen normaalia kasvua niiden kohteiden ympärillä. Laajemmin ajateltuna aineistomme tarjoaa kattavan resurssin geeneistä, jotka vaikuttavat autofagosomin kulkeutumiseen lysosomiin, lisähypoteesien testaamista varten. Nisäkkäiden autofagian geneettisen maiseman määrittäminen PLOS Biology | https://doi.

**Tulos**

CRISPR-seulonta, jossa käytetään laajennettua autofagian raportointivälineistöä, tunnistaa TMEM41B:n uudeksi autofagiatekijäksi.

**Esimerkki 1.4523**

Lintuleukoosiviruksen alaryhmä J (ALV-J) kuuluu kanojen retroviruksiin, jotka aiheuttavat valtavia taloudellisia tappioita siipikarjateollisuudelle. Interferonin stimuloimat geenit (ISG) ovat kriittisiä virusinfektioiden hallinnassa. Tässä tutkimuksessa tunnistimme 897 tyypin I ISG:tä, jotka interferoni-α (IFN-α) indusoi kanan perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC) RNA-Seq:llä. Lisäksi tunnistimme 152 potentiaalista kanan tyypin I ISG:tä, jotka voivat olla anti-ALV-J:tä vastaan. Näiden potentiaalisten anti-ALV-J ISG:iden joukosta valittiin kanan kolesterolin 25-hydroksylaasi (chCH25H), jota tutkittiin edelleen virusmekanismia kanan alkion fibroblastisolulinjoissa (DF1). Geeni chCH25H sijaitsee kromosomissa 6, ja se ryhmittyy fylogeneettisessä puussa nisäkkäiden CH25H:n kanssa erilliseen ryhmään. ChCH25H:n ydinpromoottorialue sijaitsi -75/-1-sekvenssin sisällä. Havaitsimme, että kanan IFN-α ja ALV-J indusoivat chCH25H:ta DF1-soluissa. ChCH25H:n yliekspressio esti merkittävästi ALV-J:n replikaatiota DF1-soluissa 48 tuntia infektion jälkeen (hpi). Lisäksi ALV-J:n replikaatio tehostui merkittävästi chCH25H:n kopioimattomissa DF1-soluissa. Lisäksi osoitimme, että chCH25H rajoitti ALV-J-infektiota pikemminkin 25-hydroksikolesterolin (25HC) kuin tyypin I ja II interferonin tuotannon kautta. Tuloksemme tunnistivat 152 potentiaalista ALV-J:n vastaista kanan tyypin I ISG:tä ja paljastivat, että chCH25H:n tuotetta 25HC:tä voitaisiin käyttää luonnollisena viruslääkkeenä ALV-J-infektion hallitsemiseksi.

**Tulos**

Kolesteroli-25-hydroksylaasi on kanan ISG, joka rajoittaa ALV-J-infektiota tuottamalla 25-hydroksikolesterolia.

**Esimerkki 1.4524**

Olemme tutkineet A59:n ja neljän muun hiiren hepatiittiviruskannan (MHV) välisen homologian laajuutta käyttämällä A59:n nukleokapsidiproteiinin lähetti-rna:ta vastaan valmistettua =P komplementaarista DNA:ta (cDNA). A59:n [S2P]cDNA:n ja neljän muun MHV-kannan infektoituneen solun RNA:n välisen annealingin hybridisaatiokinetiikan analyysi osoitti 7040 prosentin homologian. Geelinsiirtoanalyysin avulla A59 [S2P]eDNA:sta pystyttiin havaitsemaan subgenomisen kokoisia virusspesifisiä RNA:ita soluissa, jotka olivat infektoituneet kaikilla viidellä MHV-kannalla. Seitsemän viruksen RNA:n samankaltainen kuvio havaittiin A59:llä, MHV-1:llä, MHV-3:lla ja JHM:llä infektoiduissa soluissa. Sitä vastoin MHV-S:llä infektoidut solut sisälsivät seitsemän virusspesifistä RNA:ta, joista vain kaksi pienintä lajia yhdistyi neljän muun kannan RNA:n kanssa. Tulokset viittaavat siihen, että kuten aiemmin A59:n kohdalla on osoitettu (S. Cheley, R. Anderson, M. J. Cupples, E. C. M. Lee Chan ja V. L. Morris (1981) Virdogy, 112,596-604), kaikki testatut MHV-kannat koodaavat sisäkkäistä subgenomisten RNA:iden joukkoa. [?l]metioniinilla leimattujen virusproteiinien analyysi SDS-polyakryyliamidigeelielektroforeesilla osoitti, että kukin MHV-kanta spesifioi neljä tärkeintä viruspolypeptidiä, joiden näennäiset molekyylipainot olivat hyvin samankaltaisia kuin aiemmin raportoidut A59:n E2-, N-, El- ja PEl-polypeptidit. Viiden tutkittavan MHV-kannan välinen vahva homologia vahvistettiin vertailemalla viruksen N-proteiinien kymotyyppisiä peptidikartoituksia. Suurimman osan kunkin [35S$netioninelabeloidun N-proteiinin kymotyyppisistä peptideistä havaittiin keluteeruvan korkean suorituskyvyn nestekromatografiassa. Lisäksi tämä peptidikartoitustekniikka osoitti erityisen vahvaa sukulaisuutta MHV-1:n ja MHV-S:n välillä sekä MHV3:n, JHM:n ja A59:n välillä.

**Tulos**

RNA- ja polypeptidihomologia hiirten koronavirusten keskuudessa

**Esimerkki 1.4525**

Eristimme replikaatiokykyisen, neurotrooppisen retroviruksen (FrC6-virus) ja sen molekyylikloonin A8 NB-trooppisesta Friend-hiirileukemiavirus (FLV) -kompleksista. FrC6- ja A8-virusten havaitsemiseksi ja karakterisoimiseksi valmistettiin monoklonaalisia vasta-aineita (MAb) FLV-kompleksia vastaan. Kolmekymmentä MAb:tä, joista kukin reagoi FLV:tä tuottavan solulinjan kanssa, testattiin mahdollisen neutraloivan vaikutuksen osalta; vain kaksi MAb:tä esti A8-viruksen lisääntymisen. Nämä kaksi MAbiinia olivat tehottomia tai niillä oli hyvin heikko neutraloiva vaikutus ei-neurotrooppiseen FLV-kannan kloonin 57 virukseen. MAbien tarkempi karakterisointi immunoprecipitaation avulla osoitti, että 4 MAbia tunnisti A8-viruksen kuoriproteiinin. Kaksi näistä neljästä MAbista tunnisti pintaglykoproteiini gp70:n, mikä edellytti viruksen konformaatioepitooppia tunnistamiseen, kun taas kaksi muuta MAbia, jotka reagoivat transmembraaniproteiinin pl5E kanssa, olivat konformaatiosta riippumattomia. Molemmat gp70:n vasta-aineet erottivat neuropatogeeniset ja ei-neuropatogeeniset virukset toisistaan jossain määrin immunoprecipitaatiossa havaitun neutraloivan aktiivisuuden tai sitoutumisaktiivisuuden avulla, kun taas pl5E:n vasta-aineet reagoivat virusten kanssa samalla tavalla. Lisäksi yksi MAb-geeneistä erotti viruksen antigeenin aivojen FrC6-virusinfektion aiheuttaman spongioottisen vaurion muodostavan vakuolaation seinämässä. Friend-viruskompleksi, joka koostuu replikaatiokompetentista Friend-hiiren leukemiaviruksesta (FLV) ja replikaatiovirheellisestä pernan fokusoituvasta viruksesta \* Vastaava kirjoittaja. Faksi: +81 (426) 91 9315. 0168-1702/95/$09.50

**Tulos**

Neurotrooppista Friend-hiirileukemiavirusta tunnistavien monoklonaalisten vasta-aineiden karakterisointi

**Esimerkki 1.4526**

Listeria monocytogenes on ympäristön saprofyytti ja fakultatiivinen solunsisäinen bakteeripatogeeni, jolla on tarkoin määritelty elinkaari, johon kuuluu pakeneminen fagosomista, nopea sytosolinen kasvu ja ActA-riippuvainen solujen välinen leviäminen, jotka kaikki ovat riippuvaisia päätranskriptiosäätäjästä PrfA:sta. L. monocytogenes -bakteerin virulenssigeenien ilmentymisen ajalliseen ja alueelliseen ohjaukseen johtavia ympäristön merkkejä tunnetaan huonosti. Tässä tutkimuksessa hyödynsimme ActA:n voimakasta, solunsisäisesti tapahtuvaa ylössäätelyä ja ekspressoimme Cre-rekombinaasia actA:n promoottorista ja 5' kääntämättömästä alueesta kannassa, jossa loxP-kohdat reunustivat välttämättömiä geenejä niin, että actA:n aktivoituminen johti bakteerin kuolemaan. Seulottaessa transposonimutaatioita, jotka selviytyivät solunsisäisesti, kuusi geeniä tunnistettiin ActA:n ilmentymisen kannalta välttämättömiksi. On silmiinpistävää, että useimmilla näistä geeneistä, mukaan lukien gshF, spxA1, yjbH ja ohrA, ennustetaan olevan tärkeä rooli bakteerien redox-säätelyssä. Geneettisessä valinnassa tunnistetut mutantit jakautuivat kolmeen laajaan luokkaan: (1) mutantit, jotka eivät päässeet sytosoliin; (2) mutantit, jotka pääsivät sytosoliin, mutta eivät aktivoineet päävirulenssisäätäjää PrfA:ta; ja (3) mutantit, jotka pääsivät sytosoliin ja aktivoivat actA:n transkriptiota, mutta eivät syntetisoineet sitä. Vakuolapakoon kykenemättömien mutanttien tunnistaminen viittaa siihen, että ActA:n ylössäätely tapahtuu isännän sytosolissa eikä vakuolissa. Lisäksi nämä tulokset antavat todisteita kahdesta ei-redundantista sytosolista; ensimmäinen johtaa PrfA:n allosteriseen aktivoitumiseen lisääntyneiden glutationitasojen ja actA:n transkriptio-aktivoitumisen kautta, kun taas toinen johtaa actA:n translaatioaktivoitumiseen ja edellyttää yjbH:ta. Vaikka isännän täsmällisiä vihjeitä ei ole vielä tunnistettu, ehdotamme, että solunsisäinen redox-stressi on seurausta siitä, että sekä isäntä että patogeeni muokkaavat aineenvaihduntaansa infektion yhteydessä. Tunnistettuaan isännän bakteeripatogeenit aktivoivat geneettisen virulenssiohjelman replikatiivisen kapeikkonsa perustamiseksi. Tässä tutkimuksessa valittiin solunsisäisen patogeenin Listeria monocytogenesin mallimutaatioita, jotka eivät säätele virulenssitekijöitä infektion aikana. Seulonnassa tunnistettiin geenejä, jotka osallistuvat isäntäsolun aistimiseen, ja ehdotetaan mallia, jossa virulenssitekijöiden ilmentyminen on spatiaalisesti ja temporaalisesti lokeroitu transkription ja translaation säätelyn kautta. Tässä kuvatut tulokset osoittavat erityisesti, että bakteeri havaitsee kaksi ei-redundanttia isännän sytosolista vihjettä aktivoidakseen virulenssiohjelmansa. Tuleva tutkimus valottaa näiden sytosolisten signaalien tarkkaa molekyyli-identiteettiä. Suurin osa tunnistetuista geeneistä on kuitenkin osa bakteerin redox-stressireaktiota, mikä viittaa siihen, että redox-muutokset ovat yksi niistä biologisista vihjeistä, jotka L. monocytogenes aistii virulenssiohjelmansa säätelemiseksi.

**Tulos**

In vivo -valinta tunnistaa Listeria monocytogenes -geenit, joita tarvitaan solunsisäisen ympäristön havaitsemiseen ja virulenssitekijöiden ilmentymisen aktivoimiseen.

**Esimerkki 1.4527**

Taustaa: Yleiset akuutit virusperäiset hengitystieinfektiot (flunssat) ovat yleisin syy pahenemisvaiheisiin lapsilla, joilla on toistuva hengityksen vinkuminen (RW). Kvantitatiivista tietoa flunssan vaikutuksesta RW:tä sairastavien lasten keuhkojen toimintaan ei kuitenkaan ole. Tässä tutkimuksessa selvitettiin flunssan vaikutusta kohonneesta keuhkotilavuudesta mitattuihin pakotetun uloshengityksen parametreihin RW:tä sairastavilla imeväisillä. Menetelmät: Spirometrinen keuhkojen toiminta (ekspiraatiovirtaukset kohonneesta keuhkotilavuudesta) arvioitiin satunnaisesti 28:lla RW-tautia sairastavalla imeväisikäisellä, kun heillä oli flunssa ja kun he olivat oireettomia. Tulokset: Havaittiin, että flunssan aikana kaikki pakotetun uloshengityksen parametrit laskivat merkittävästi, ja tämä oli paljon selvempää virtauksissa (FEF 50 % , FEF 75 % ja FEF 25-75 % ), jotka olivat lopullisesti epänormaaleja (alle 1,65 z-arvo) suurimmalla osalla lapsista. Perheen astman, tupakka-altistuksen ja muiden tekijöiden välillä ei ollut yhteyttä keuhkojen toiminnan heikkenemisen laajuuteen flunssan aikana. Raskauden aikainen tupakointi mutta ei perheen astmahistoria oli merkitsevästi yhteydessä pienempiin uloshengitysvirtauksiin; yhteys oli kuitenkin merkitsevä vain silloin, kun imeväiset olivat oireettomia. Päätelmät: Tämä tutkimus osoittaa, että tavalliset vilustumiset aiheuttavat merkittävää keuhkojen toiminnan heikkenemistä RW-tautia sairastavilla imeväisillä.

**Tulos**

Flunssa heikentää keuhkojen toimintaa lapsilla, joilla on toistuva hengityksen vinkuminen.

**Esimerkki 1.4528**

Polyklonaaliseen vasta-aineeseen perustuva antigeenin vangitsemiseen perustuva ELISA-testi (AC-ELISA) on kehitetty koiran parvoviruksen (CPV) antigeenien osoittamiseksi koirien ulostenäytteistä. Määrityksessä käytetään kanin anti-CPV-polyklonaalista vasta-ainetta sieppausvasta-aineena, marsun anti-CPV-polyklonaalista vasta-ainetta jäljitysvasta-aineena ja marsun HRPO-vasta-ainekonjugaattia osoitusjärjestelmänä. CPV-2-antigeenien havaitsemiseen kykenevän kaappausvasta-aineen optimaalinen laimennos on 1:1 600 ja jäljitysvasta-aineen 1:400. Tämä havaittiin ruututitrauksessa. Tässä tutkimuksessa testattiin yhteensä 152 näytettä (129 ulostenäytettä ja 23 soluviljelmän supernatanttia) sekä AC-ELISA:lla että polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Testatuista näytteistä 69 näytettä todettiin positiiviseksi AC-ELISA:lla ja 78 näytettä PCR:llä. AC-ELISA:n suhteellinen herkkyys oli 88,4 %, suhteellinen spesifisyys 100,0 % ja tarkkuus 91,4 %. AC-ELISA:n analyyttisen herkkyyden arvioitiin olevan 10 2,8 TCID 50 /ml, kun taas PCR:n herkkyys oli 10 0,8 TCID 50 /ml. AC-ELISA on yksinkertainen, nopea ja luotettava menetelmä, jolla voidaan seuloa suuria määriä ulostenäytteitä koirilta, joilla epäillään CPV-infektiota.

**Tulos**

Polyklonaaliseen vasta-aineeseen perustuvan AC-ELISA-testin kehittäminen ja sen vertailu PCR:ään koirien parvovirusinfektion diagnosoimiseksi.

**Esimerkki 1.4529**

mRPE65-proteiini on yksi RPE65-proteiinin muoto, ja sillä on erittäin tärkeä rooli näönkierrossa. Sen 3D-rakenne ja yksityiskohtainen toimintamekanismi ovat kuitenkin edelleen epäselviä, koska sen eristäminen ja kiteyttäminen on vaikeaa. Tässä laskennallisessa tutkimuksessa raportoidaan mRPE65-proteiinin rakenteen malli, joka on johdettu sRPE65:n mallista. RPE65:n luonnollisen substraatin on osoitettu olevan retinyyliesteri, ja Autodock- ja Ligplot-ohjelmia hyödyntämällä tutkitaan esterin ja proteiinin välisiä vuorovaikutuksia sekä useiden mutaatioiden vaikutuksia näihin vuorovaikutuksiin. Lopuksi ehdotetaan sitoutumiskohdan sijaintia iteratiivisen prosessin perusteella, ja lisäksi käsitellään mutaatioiden vaikutuksia sitoutumiskohtaan. r

**Tulos**

Laskennalliset tutkimukset mRPE65:n rakenteesta ja toiminnasta

**Esimerkki 1.4530**

Menetelmät: RNA-näytteet, jotka oli eristetty nenänielun aspiraatista (NPA; n ؍ 170) ja ulosteesta (n ؍ 44), käänteistranskriboitiin ja testattiin talon sisäisellä tavanomaisella RT-PCR-määrityksellä. Valitsimme 98 NPA-näytettä ja 37 ulostenäytettä, jotka oli kerätty eri aikoina taudin puhkeamisen jälkeen, ja testasimme ne reaaliaikaisella kvantitatiivisella RT-PCR-menetelmällä, joka oli spesifinen SARS CoV:n avoimen lukukehyksen (ORF) 1b-alueelle. Perinteisen ja reaaliaikaisen kvantitatiivisen RT-PCR-määrityksen havaitsemisprosentteja verrattiin keskenään. Tutkiaksemme viruksen RNA-molekyylien luonnetta näissä kliinisissä näytteissä määritimme SARS CoV:n ORF 1b:n ja nukleokapsidin (N) geenisekvenssien kopiomäärät. Tulokset: Kvantitatiivinen reaaliaikainen RT-PCR-määritys oli tavanomaista RT-PCR-määritystä herkempi SARS CoV:n havaitsemiseksi näytteistä, jotka oli kerätty taudin varhaisessa vaiheessa. ORF 1b -alueeseen ja N-geeniin kohdistetut reaaliaikamääritykset osoittivat, että ORF 1b -alueen ja N-geenin sekvenssien kopiomäärät kliinisissä näytteissä olivat samanlaisia. Päätelmät: NPA- ja ulostenäytteitä voidaan käyttää SARSin varhaiseen diagnosointiin. SARS CoV:n reaaliaikainen kvantitatiivinen RT-PCR-määritys on mahdollisesti hyödyllinen SARS CoV:n varhaiseen havaitsemiseen. Tuloksemme viittaavat siihen, että genominen RNA on hallitseva viruksen RNA-laji kliinisissä näytteissä.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen osoittaminen vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää sairastavilta potilailta tavanomaisilla ja reaaliaikaisilla kvantitatiivisilla käänteisen transkription PCR-määrityksillä.

**Esimerkki 1.4531**

ARTIKKELIT Syntetisoimme kolme päällekkäistä 19 aminohapon peptidiä, jotka kattavat RhoA:n F-sidontadomeenin (aminohapot 67-110), ja käytimme niitä tutkiaksemme peptidien vaikutusta viruksen aiheuttamaan synktiumin muodostumiseen. Viruksen inokulaation esikäsittely RhoA 77-95 -peptidillä esti plakkien muodostumisen kokonaan, kun taas esikäsittely RhoA 87-105 -peptidillä ei vaikuttanut plakkien muodostumiseen suhteessa väliaineella käsiteltyihin kontrolleihin (kuva 1) . RhoA 67-85 -peptidi ei estänyt RSV:n aiheuttamaa synkyytiumin muodostumista vähentämällä huipputitteriä 2 log 10 RSV-infektoituneissa hiirissä. Nämä havainnot osoittavat, että näiden kahden paramyksoviruksen fuusioproteiinin ja RhoA:n välinen vuorovaikutus on tärkeä kohde uusille viruksenvastaisille strategioille.

**Tulos**

RhoA:sta peräisin oleva peptidi estää hengitysteiden synktioviruksen ja parainfluenssaviruksen tyyppi 3:n aiheuttaman synktiumin muodostumisen.

**Esimerkki 1.4532**

Solun seriiniproteaasi TMPRSS2, joka kuuluu tyypin II transmembraaniseen seriiniproteaasiperheeseen (TTSP), pilkkoo ja aktivoi influenssa A -virusten (FLUAV) hemagglutiniinia soluviljelmissä ja on välttämätön erilaisten FLUAV-virusten leviämiselle hiirissä. Kädelliset, erityisesti rhesusmakakit ja cynomolgusmakakit, toimivat influenssan eläinmalleina, ja äskettäin on raportoitu myös tavallisten marmosettien kokeellisesta FLUAV-infektiosta. Tällä hetkellä ei kuitenkaan tiedetä, pilkkovatko ja aktivoivatko ihmisen TMPRSS2:n NHP-ortologit FLUAV-hemagglutiniinia ja edistävätkö ne viruksen leviämistä hengityskudoksessa. Tässä kloonasimme ja analysoimme toiminnallisesti ihmisen TMPRSS2:n makakki- ja marmosettiortologeja. Lisäksi analysoimme ihmisen TMPRSS4:n ja HAT:n makakkiortologeja, jotka myös kuuluvat TTSP-perheeseen. Havaitsimme, että kaikki ihmisen TMPRSS2:n, TMPRSS4:n ja HAT:n NHP-ortologit pilkkovat ja aktivoivat HA:ta suunnatun ilmentymisen jälkeen, ja toimitimme todisteita siitä, että endogeeninen TMPRSS2 ilmentyy rhesusmakakoiden hengitysteiden epiteelissä. Lopuksi osoitamme, että TMPRSS2:ta vastaan aktiivinen seriiniproteaasi-inhibiittori estää FLUAV:n leviämisen tarkkuusleikatuissa ihmisen, makakin ja marmosetin alkuperää olevissa keuhkoviipaleissa. Nämä tulokset osoittavat, että FLUAV on riippuvainen seriiniproteaasiaktiivisuudesta levitäkseen erilaisissa NHP:ssä ja ihmisissä. Lisäksi tuloksemme viittaavat siihen, että makakit ja marmosetit voivat toimia malleina, joiden avulla voidaan tutkia FLUAV:n aktivoitumista TMPRSS2:n avulla ihmispotilailla. Käsitteellistäminen: PZ SP. Muodollinen analyysi: PZ SP. Rahoituksen hankinta: SP. Tutkimus: PZ PMB SB KWG IN AH ASM SK SD KS CB CC JG KMR FD. Menetelmät: AB. Hankkeen hallinto: SP. Resurssit: SK AB. Valvonta: PZ SB SK AB. Validointi: PZ SP. Visualisointi: PZ SP.

**Tulos**

TMPRSS2:n ortologit, jotka eivät ole kädellisiä, pilkkovat ja aktivoivat influenssaviruksen hemagglutiniinia.

**Esimerkki 1.4533**

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että influenssavirustartunnan kausittainen esiintyvyyshuippu on toisinaan erillään ihmisen hengitysteiden synktiovirustartunnan (hRSV) esiintyvyyshuipusta, ja hRSV-tartunnan esiintyvyyshuippu on viivästynyt. Tämän on ehdotettu johtuvan virusinterferenssistä, jossa yhden viruksen aiheuttama infektio estää tai viivästyttää toisen viruksen aiheuttamaa infektiota. Tutkimme hRSV:n ja vuoden 2009 influenssapandemian A(H1N1)-viruksen (A[H1N1]pdm09) välistä virusinterferenssiä frettimallissa. A(H1N1)pdm09-infektio esti myöhemmän hRSV-infektion. Infektio hRSV:llä vähensi sairastuvuutta, joka johtui A(H1N1)pdm09-infektiosta mutta ei infektiosta, vaikka käytettiin suurempaa hRSV:n inokulaatioannosta. Erityisesti A(H1N1)pdm09-infektio aiheutti fretissä korkeampia proinflammatoristen sytokiinien, kemokiinien ja immuunivälittäjäaineiden pitoisuuksia kuin hRSV. Kumpikaan virus indusoi ≥14 päivän kuluttua tartunnasta minimaalisen vähän ristireaktiivisia serologisia vasteita tai interferoni γ:tä ilmentäviä soluja. Nämä tiedot osoittavat, että antigeenistä riippumattomat mekanismit voivat ohjata toisiinsa liittymättömien hengitystievirusten välistä virusten välistä interferenssiä, joka voi rajoittaa myöhempää infektiota tai tautia.

**Tulos**

Influenssa A -viruksen ja ihmisen hengitystieoireyhtymäviruksen välisen virusinterferenssin tutkiminen fretti-infektiomallissa.

**Esimerkki 1.4534**

Altistuminen hapettaville ilmansaasteille on yhteydessä lisääntyneisiin hengitystiesairauksiin ja infektioherkkyyteen. Otsoni on yleisesti esiintyvä hapettava ilman epäpuhtaus, mutta sen vaikutuksia influenssainfektioihin ihmisillä ei tunneta. Mexico Cityn suuralueella esiintyi keväällä 2009 influenssa A H1N1 -pandemia, joka sattui samaan aikaan, kun ympäristön otsonipitoisuus oli korkea. Viruksen kalvoproteiinin hemagglutiniinin (HA) proteolyyttinen pilkkoutuminen on välttämätöntä influenssaviruksen infektiivisyydelle. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että HA:n pilkkoutuminen saattaa olla soluassosioitunutta ja sitä helpottavat tyypin II transmembraaniset seriiniproteaasit (TTSP), ihmisen hengitysteiden trypsiinin kaltainen proteaasi (HAT) ja transmembraaninen proteaasi, seriini 2 (TMPRSS2), joiden toimintaa säätelevät proteaasien vasta-aineet, kuten sekretorinen leukosyyttiproteaasin estäjä (SLPI). Näiden havaintojen perusteella pyrimme selvittämään, miten akuutti otsonialtistus voi muokata solujen proteaasi/antiproteaasi-ekspressiota ja -toimintaa, ja määrittelemään niiden roolit virusinfektiossa. Hyödynsimme in vitro -malliamme erilaistuneista ihmisen nenän epiteelisoluista (NEC) määrittääksemme otsonin vaikutukset influenssan pilkkoutumiseen, sisäänpääsyyn ja replikaatioon. Osoitamme, että otsonialtistus häiritsee proteaasi/antiproteaasitasapainoa hengitystie-nesteessä. Määritimme myös, että HAT:n, TMPRSS2:n ja SLPI:n toiminnalliset muodot erittyvät ihmisen hengitysteiden epiteelistä, ja akuutti altistuminen otsonille muuttaa käänteisesti niiden ilmentymistasoja. Osoitamme myös, että antioksidanttien lisääminen vähentää merkittävästi viruksen replikaatiota SLPI:n induktion kautta. Lisäksi määritimme, että otsonin aiheuttama viruksen HA-proteiinin pilkkoutuminen ei ole soluassosioitunutta ja että erittyvät endogeeniset proteaasit riittävät aktivoimaan HA:n, mikä johtaa viruksen replikaation merkittävään lisääntymiseen. Tietomme osoittavat, että otsonille altistumista edeltävä altistuminen häiritsee ihmisen hengitysteissä esiintyvää proteaasi/antiproteaasitasapainoa, mikä johtaa influenssa-alttiuden lisääntymiseen. Sitaatti: "Ozonin aiheuttama altistuminen on lisääntynyt ja se voi aiheuttaa lisääntyvää vaaraa: Kesic MJ, Meyer M, Bauer R, Jaspers I (2012) Exposure to Ozone Modulates Human Airway Protease/Antiprotease Balance Contributing to Increased Influenza A Infection. PLoS ONE 7(4): e35108.

**Tulos**

Altistuminen otsonille moduloi ihmisen hengitysteiden proteaasi/antiproteaasitasapainoa, mikä lisää influenssa A -infektiota.

**Esimerkki 1.4535**

Tavoite: Vakiintuneet prekliiniset tautimallit ovat välttämättömiä paitsi kyseisten tautien etiologian ja/tai patofysiologian tutkimisessa myös, mikä on vielä tärkeämpää, ennaltaehkäisy- ja/tai hoitokäsitteiden testaamisessa. Tässä tutkimuksessa ehdotettiin ja laadittiin yksityiskohtainen induktio- ja arviointiprotokolla ainutlaatuiselle ja kustannustehokkaalle prekliiniselle steroidien aiheuttamalle osteonekroosille (SAON) rotilla, jossa käytetään lipopolysakkaridia (LPS) ja metyyliprednisolonia (MPS) pulssitettuina injektioina. Menetelmät: SAON aiheutettiin 16:lla 24 viikon ikäisellä urospuolisella SpragueeDawley-rotalla, joille annettiin yksi laskimonsisäinen LPS-injektio (0,2 mg/kg) ja kolme vatsakalvon sisäistä MPS-injektiota (100 mg/kg) 24 tunnin välein, minkä jälkeen MPS:ää (40 mg/kg) annettiin vatsakalvon sisäisesti kolme kertaa viikossa viikosta 2 alkaen, kunnes heidät uhrattiin. Muita 12 rottaa käytettiin normaaleina kontrolleina. Kahden ja kuuden viikon kuluttua induktiosta eläimet skannattiin metabolisella kaksoisenergia-röntgenabsorptiometrialla kudoskoostumuksen arvioimiseksi; seerumista kerättiin luun vaihtuvuuden merkkiaineita, Microfil-perfuusio suoritettiin angiografiaa varten, maksa kerättiin histopatologista tutkimusta varten ja molemminpuoliset reisiluut ja sääriluut kerättiin histologista tutkimusta varten. Tulokset: Kolme rottaa kuoli LPS-injektion jälkeen, eli kuolleisuus oli 15,8 % (3/19). Histologinen arviointi osoitti, että SAON esiintyi 100-prosenttisesti viikolla 2. Kaksoisenergiaröntgenabsorptiometria osoitti SAON-ryhmässä viikolla 6 huomattavasti korkeamman rasvaprosentin ja alhaisemman rasvattoman massan. Mikrotietokonetomografia (Micro-CT) osoitti merkittävää luun hajoamista sääriluun proksimaalisessa osassa 6 viikkoa SAON-induktion jälkeen. Angiografia havainnollisti merkittävästi vähemmän verisuonia Journal of Orthopaedic Translation (2018) 13, 13e24 proksimaalisessa sääriluussa ja merkittävästi enemmän vuotohiukkasia distaalisessa sääriluussa 2 viikkoa SAON-induktion jälkeen. Seerumin tyypin I kollageenin aminoterminaalinen propeptidi ja osteokalsiinin pitoisuudet olivat merkitsevästi alhaisemmat sekä 2 että 6 viikkoa SAON-induktion jälkeen, ja seerumin karboksiterminaalinen telopeptidi oli merkitsevästi alhaisempi 6 viikkoa SAON-induktion jälkeen. Histomorfometria osoitti, että SAON-ryhmässä osteoblastien pinta-ala oli huomattavasti pienempi ja luuytimen rasvaprosentti ja turvotusalue olivat suuremmat. Maksan turvotusta esiintyi 2 viikkoa SAON-induktion jälkeen, ja lipidien kertymistä esiintyi SAON-rottien maksassa 6 viikkoa SAON-induktion jälkeen. Päätelmät: Tässä tutkimuksessa SAON indusoitiin rotilla onnistuneesti LPS:n ja MPS:n pulssitetuilla injektioilla, jotka simuloivat hyvin kliinisiä piirteitä ja patologiaa. Käytettävissä olevien suurten eläinmallien, kuten kaksijalkaisten emujen tai neljalkaisten kanien, lisäksi nykyinen pieni SAON-mallimme rotilla voisi olla kustannustehokas prekliininen koemalli kehon aineenvaihdunnan, SAONin molekyylimekanismin ja SAONin ehkäisyyn tai hoitoon kehitettyjen mahdollisten lääkkeiden tutkimiseen. Tämän artikkelin translaatiopotentiaali: Tässä tutkimuksessa SAON indusoitiin onnistuneesti pieneläinmallissa rotilla LPS:n ja MPS:n pulssitetun injektion avulla. Arviointiprotokollia, joissa on tyypillisiä histopatologisia ON-piirteitä ja kehittyneitä arviointimenetelmiä SAONin aineenvaihduntahäiriöiden tunnistamiseksi, voitaisiin käyttää tulevissa rottien SAON-tutkimuksissa. SAON-rotan malli on sopiva ja kustannustehokas eläinmalli SAONin molekyylimekanismin ja SAONin ehkäisyyn ja hoitoon kehitettyjen mahdollisten lääkkeiden tutkimiseen.

**Tulos**

Steroidien aiheuttama osteonekroosi eläinmallina rotilla.

**Esimerkki 1.4536**

Keskeistä d Neutraloivan vasta-aineen G2 epitooppi rajoittuu MERS-CoV S1-NTD:n kärkeen d G2-epitooppi on suhteellisen hyvin konservoitunut d G2 IgG ja Fab neutraloivat sekä pseudotyyppisen että aidon MERS-CoV:n d G2 neutraloi estämällä DPP4:n sitoutumisen trimeeriseen S-proteiiniin Lyhyesti Wang ym. raportoivat Lähi-idän hengitystieoireyhtymä-oireyhtymä-koronaviruksen (MERS-CoV) neutraloivan vasta-aineen G2 rakenteellisesta ja toiminnallisesta karakterisoinnista. G2 tunnistaa konservoituneen epitoopin MERS-CoV:n S1 N-terminaalisessa domeenissa (S1-NTD) ja neutraloi MERS-CoV:n häiritsemällä sitoutumista isännän reseptoriin dipeptidyylipeptidaasi-4:ään (DPP4). Tulokset ovat merkityksellisiä viruksen kiinnittymismekanismin ymmärtämisen ja S1-NTD:hen perustuvien rokotteiden kehittämisen kannalta. Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) ilmaantui ihmisväestöön vuonna 2012 ja on aiheuttanut huomattavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta. MERS-CoV:n piikkiproteiinin (S-proteiinin) reseptoria sitovaan domeeniin (RBD) kohdistuvia voimakkaasti neutraloivia vasta-aineita on luonnehdittu, mutta muihin kuin RBD-epitooppeihin kohdistuvista vasta-aineista tiedetään paljon vähemmän. Tässä raportoidaan MERS-CoV:n S1:n N-terminaaliseen domeeniin (S1-NTD) kohdistuvan neutraloivan vasta-aineen G2 rakenteellinen ja toiminnallinen karakterisointi. G2:n rakenteet yksinään ja kompleksissa MERS-CoV:n S1-NTD:n kanssa määrittelevät haavoittuvuuskohdan, joka koostuu kahdesta silmukasta, joista kumpikin sisältää jäännöksen, joka on mutaantunut G2:n pakenemismuunnoksissa. Solupinnan sitoutumistutkimukset ja in vitro-kilpailukokeet osoittavat, että G2 häiritsee voimakkaasti MERS-CoV S:n kiinnittymistä sen reseptoriin, dipeptidyylipeptidaasi-4:ään (DPP4), ja esto edellyttää natiivin trimeerisen S:n konformaatiota. Nämä tulokset edistävät käsitystämme koronavirusten vasta-aineiden välittämästä neutralisaatiosta, ja niiden pitäisi helpottaa immunoterapeuttien ja rokotteiden kehittämistä MERS-CoV:tä vastaan.

**Tulos**

Tekijä(t)

**Esimerkki 1.4537**

Toll-tyyppiset reseptorit (TLR) ovat isännän sisäisen immuunijärjestelmän reseptoreita, jotka tunnistavat tunkeutuvien mikrobien, myös virusten, konservoituneita patogeeniin liittyviä molekyylimalleja. TLR:ien aktivoituminen synnyttää virusten vastaisen synnynnäisen immuunivasteen ja koordinoi pitkäkestoisen adaptiivisen immuniteetin kehittymistä viruspatogeneesin hallitsemiseksi. Mikrobien aiheuttamat isäntäkudosten vauriot voivat kuitenkin vapauttaa "vaaraan liittyviä molekyylimalleja", jotka myös aktivoivat TLR:iä, mikä johtaa ylenpalttiseen tulehdusreaktioon ja lopulta kudosvaurioon. Näin ollen TLR:t ovat osoittautuneet lupaaviksi kohteiksi tulehdusvaurioita aiheuttavien virusinfektioiden hoidossa tai adjuvantteina rokotteiden tehon lisäämiseksi. Tässä tutkimme TLR:n biologian viimeaikaisia edistysaskeleita keskittyen uusiin lääkkeisiin, jotka kohdistuvat TLR:iin (agonistit ja antagonistit) viruslääkehoitoa varten.

**Tulos**

Tollin kaltaisiin reseptoreihin kohdistuvat uudet lääkkeet viruslääkehoitoa varten

**Esimerkki 1.4538**

Tavoitteet: Tämän asiakirjan tarkoituksena on tehdä yhteenveto kasvavasta kirjallisuudesta, joka koskee tulevaa influenssapandemiaa perusterveydenhuollon näkökulmasta. Menetelmät: Kirjallisuuden lähteet selattiin ja relevantti aineisto poimittiin jatkotutkimusta varten seuraavista lähteistä: (1) WHO:n ja CDC:n verkkosivut, (2) PUBMED ja (3) kokotekstiartikkelien viitteissä mainitut artikkelit. Tulokset: Lintuinfluenssan puhkeamiset Aasiassa ja muualla osoittavat, että maailma saattaa olla siirtymässä kohti influenssapandemiaa. WHO:n vuoden 2005 maailmanlaajuisessa influenssavalmiussuunnitelmassa (Global Influenza Preparedness Plan 2005) yhdistetään maailma näkemykseen, jonka mukaan seuraavan influenssapandemian puhkeaminen on maailmanlaajuinen ponnistus, johon osallistuvat sekä terveydenhuollon tarjoajat että potilaat. Päätelmät: Meidän on pidettävä itsemme ajan tasalla ja tiedotettava henkilökunnallemme ja potilaillemme, jotta infektioiden torjuntatoimenpiteistä tulee osa päivittäistä toimintaamme. Alueilla, joilla on kontakteja A-influenssan eläinreservaareihin, potilaita on muistutettava siitä, että heidän on suojeltava itseään tartunnoilta.

**Tulos**

Influenssapandemiauhka: katsaus perusterveydenhuollon näkökulmasta.

**Esimerkki 1.4539**

Taustaa: Se voi johtaa pysyviin maksavaurioihin, hepatosellulaariseen karsinoomaan ja kuolemaan. Tällä hetkellä saatavilla olevasta interferoni- ja ribaviriinihoidosta on vain rajallisesti hyötyä, koska se aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten anemiaa, masennusta, väsymystä ja flunssan kaltaisia oireita. Kasviperäisiä kasveja on käytetty vuosisatojen ajan eri sairauksien, myös virustautien, hoidossa, ja niistä on tullut merkittävä uusien yhdisteiden lähde bakteeri- ja virustautien hoidossa. Aineisto: Tämä tutkimus suunniteltiin tutkimaan glysyrritsiinin (GL) antiviraalista vaikutusta HCV:tä vastaan. Tätä tarkoitusta varten HCV-infektoituneita maksasoluja käsiteltiin GL:llä ei-toksisilla annoksilla ja HCV-titteri mitattiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Tuloksemme osoittivat, että GL esti HCV-titteriä annosriippuvaisesti ja johti HCV:n 50 prosentin vähenemiseen pitoisuudella 14 ± 2 μg. Vertailututkimuksia tehtiin interferoni alfan kanssa, jotta voitaisiin tutkia mahdollisia synergistisiä vaikutuksia antiviraalisen yhdisteen ja interferoni alfa 2a:n välillä. Tietomme osoittivat, että GL:llä oli synergistinen vaikutus, kun se yhdistettiin interferoniin. Lisäksi nämä tulokset varmistettiin transfektoimalla maksasolut ohimenevästi HCV 3a -ydinplasmidilla. Tulokset osoittivat, että GL esti annosriippuvaisesti HCV 3a -ydingeenin ilmentymistä sekä mRNA- että proteiinitasolla, kun taas GAPDH pysyi vakiona. Tuloksemme viittaavat siihen, että GL estää HCV:n täyspitkiä viruspartikkeleita ja HCV:n ydingeenin ilmentymistä tai toimintaa annosriippuvaisesti, ja sillä oli synergistinen vaikutus interferonin kanssa. Tulevaisuudessa GL yhdessä interferonin kanssa on parempi vaihtoehto HCV-infektion hoitoon.

**Tulos**

Glycyrrhizin viruslääkkeenä hepatiitti C -virusta vastaan

**Esimerkki 1.4540**

Pahentunut immuunivaste on yksi tärkeimmistä syistä influenssan aiheuttamiin keuhkovaurioihin infektion aikana. Molekyylimekanismeja, jotka säätelevät sitä, miten infektioon alkava immuunivaste muuttuu joko suojaavaksi vasteeksi tai haitalliseksi immunopatologiaksi, ei tunneta hyvin. Purinerginen reseptori P2X7 on immunosoluissa ilmentyvä ionotrooppinen nukleotidiohjattu ionikanavareseptori, jonka on todettu olevan osallisena liiallisen tulehduksen induktiossa ja ylläpitämisessä. Tässä tutkimuksessa analysoimme tämän reseptorin roolia influenssavirusinfektion hiirimallissa käyttämällä reseptorin knockout (KO) -hiirikantaa. Tuloksemme osoittavat, että P2X7-reseptorin puuttuminen johtaa parempaan lopputulokseen influenssavirusinfektiossa, jolle on ominaista vähentynyt painonlasku ja lisääntynyt eloonjääminen kokeellisen influenssakokeen jälkeen verrattuna villityyppisiin hiiriin. Tämä vaikutus ei ollut viruskantaspesifinen. Keuhkojen yleinen patologia ja apoptoosi vähenivät virusinfektoituneissa KO-hiirissä. Myös proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien, kuten interleukiini-10:n (IL-10), gammainterferonin (IFN-␥) ja CC-kemokiiniligand 2:n (CCL2) tuotanto väheni infektoituneiden KO-hiirten keuhkoissa. Neutrofiilien infiltraatio ja CD11b ϩ -makrofagien köyhtyminen, jotka ovat tyypillisiä hiirten vakavalle influenssavirusinfektiolle, olivat vähäisempiä KO-eläimissä. Yhdessä nämä tulokset osoittavat, että P2X7-reseptorin aktivoituminen on osallisena influenssavirusinfektion aikana havaitussa immuunivasteen pahenemisessa. MERKITYS Influenssavirusinfektion tunnusmerkki on kiihtyneen immuunivasteen aiheuttama keuhkojen patologian kehittyminen. Viruksen puhdistumiseen vaaditun viruksenvastaisen isäntäpuolustuksen ja immunopatologian kehittymiseen vaadittavien mekanismien yhteisiä mekanismeja ei tunneta selvästi. Purinergiset reseptorit ja erityisesti purinerginen reseptori P2X7 (P2X7r) osallistuvat immuunivasteen aktivointiin. Käytimme hiiriä, joilta puuttuu P2X7r (P2X7r KO -hiiret), jotta ymmärtäisimme paremmin mekanismeja, jotka johtavat keuhkojen patologian kehittymiseen influenssavirusinfektion aikana. Tutkimuksissamme havaitsimme, että P2X7r KO -hiirille kehittyi vähemmän keuhkojen immunopatologiaa ja niiden eloonjääminen oli parempi kuin villityyppisillä hiirillä. Nämä tulokset osoittavat P2X7r:n olevan osallisena pahentuneen paikallisen immuunivasteen indusoimisessa influenssavirukselle ja auttavat meitä ymmärtämään paremmin mekanismeja, jotka johtavat vakavien virusinfektioiden aikana havaittuun keuhkojen immunopatologiaan. Viittaus Leyva-Grado VH, Ermler ME, Schotsaert M, Gonzalez MG, Gillespie V, Lim JK, García-Sastre A. 2017. Purinergisen reseptorin P2X7:n osuus keuhkojen immunopatologian kehittymiseen influenssavirusinfektion aikana. mBio 8:e00229-17. https://doi.

**Tulos**

Purinergisen P2X7-reseptorin osuus keuhkojen immunopatologian kehittymisessä influenssaviruksen aiheuttaman infektion aikana.

**Esimerkki 1.4541**

Motivaatio: Se on nykyään vakiintunut väline tarttuvien taudinaiheuttajien havaitsemiseksi, ja sillä on suoria lääketieteellisiä sovelluksia. Tuotetun tiedon suuri määrä antaa mahdollisuuden havaita lajeja jopa hyvin alhaisilta tasoilta edellyttäen, että laskennallisilla työkaluilla voidaan tehokkaasti profiloida asiaankuuluvat metagenomiset yhteisöt. Tietojen tulkintaa vaikeuttaa se, että lyhyet sekvenssilukemat voivat vastata useita organismeja ja että olemassa olevat tietokannat ovat puutteellisia erityisesti viruspatogeenien osalta. Tässä esitellään metaMix, bayesiläinen seosmalli monimutkaisten metagenomisten seosten selvittämiseen. Osoitamme, että käyttämällä rinnakkaisia Monte Carlo -markovin ketjuja lajiavaruuden tutkimiseen voidaan tunnistaa joukko lajeja, jotka todennäköisimmin vaikuttavat seokseen. Tulokset: Osoitamme metaMixin paremman tarkkuuden verrattuna asiaankuuluviin menetelmiin, erityisesti profiloitaessa monimutkaisia yhteisöjä, jotka koostuvat useista sukulaislajeista. Suunnittelimme metaMixin erityisesti syvien transkriptomisekvensointitietoaineistojen analysointia varten keskittyen viruspatogeenien tunnistamiseen; periaatteet ovat kuitenkin yleisesti sovellettavissa kaikentyyppisiin metagenomisiin seoksiin. Saatavuus ja toteutus: metaMix on toteutettu käyttäjäystävällisenä R-pakettina, joka on vapaasti saatavilla CRANissa: http://cran.r-project.org/web/packages/metaMix Yhteystiedot: sofia.morfopoulou.10@ucl.ac.uk Täydentävät tiedot: Täydentävät tiedot ovat saatavilla Bionformatics-verkkopalvelussa.

**Tulos**

Bayesin sekoitusanalyysi metagenomisen yhteisön profilointia varten

**Esimerkki 1.4542**

Bakteerien kohdekohtainen titaanioksidi (TiO 2 ) -fotokatalyytti kehitettiin kohdennettujen bakteerien selektiivisen inaktivoinnin tehostamiseksi. Antibakteerinen koostumus, joka koostuu TiO 2 -hiukkasista, jotka on immobilisoitu bakteerispesifisellä vasta-aineella, jolla on affiniteetti kiinnostaviin bakteereihin, valmistettiin polyakryylihapolla (PAA) päällystetyn TiO 2 -hiukkasen ja vasta-aineen välisellä karbodiimidihydrokloridi/N-hydroksisulfosukkinimidikytkentäreaktiolla (EDC/NHS). Malliesimerkkinä Escherichia coli -bakteerin vasta-aine konjugoitiin PAA-pinnoitettuun TiO 2:een (TiO 2 -Ab E ). Arvioimme TiO 2 -Ab E:n antibakteerisen vaikutuksen voimistumista kohdetta E. coli -bakteeria vastaan verrattuna sen vaikutukseen muihin bakteereihin, joilla ei ole affiniteettia käytettyä vasta-ainetta kohtaan. TiO 2 -Ab E inaktivoi noin 90 % E. coli -bakteereista 15 minuutissa, kun taas raaka TiO 2 inaktivoi noin 20 % E. coli -bakteereista saman ajan kuluttua UV-säteilytyksessä. TiO 2 -Ab E ei osoittanut tehostettua antibakteerista vaikutusta muita kuin kohdebakteereja vastaan. Päättelemme, että TiO 2 -hiukkasten ja E. coli -bakteerin läheinen kosketus voi vasta-aineen spesifisyyden seurauksena tehostaa TiO 2 -hiukkasten tuottamien reaktiivisten happilajien (ROS) suoraa siirtymistä solun pinnalle UV-säteilyn aikana ja johtaa kohdebakteerien nopeaan ja tehokkaaseen inaktivointiin. Tässä esitelty strategia helpottaa muiden reseptorien ja TiO 2 -hiukkasten yhdistämistä erittäin selektiivisten ja fotokatalyyttisten komposiittien valmistamiseksi, jotta voidaan ehkäistä tai korjata ei-toivottujen bakteerien aiheuttamaa saastumista monissa erilaisissa luonnollisissa ja keinotekoisissa järjestelmissä.

**Tulos**

Bakteerikohdekohtainen fotokatalyytti antibakteerisen ominaisuuden parantamiseksi kohteissa

**Esimerkki 1.4543**

Asetuksilla pyritään ehkäisemään, havaitsemaan ja torjumaan tällaisia uhkia lisäämällä kansallisia kansanterveyden perusvalmiuksia, mutta on kiistelty siitä, onko IHR:n perusvalmiuksien toteuttaminen välttämätöntä ja riittävää. Pitkittäistutkimuksessa suhteutamme kansallisten IHR-ydinvalmiuksien muutokset rajatylittävien tartuntatautiuhkien muutoksiin vuosina 2010-2016, jotka on kerätty Euroopan tautien ehkäisy- ja valvontakeskuksen (ECDC) epidemiatiedustelun avulla. Yhdistämällä kaikki IHR-ydinvalmiudet yhdeksi yhdistelmämittariksi havaitsimme, että 10 prosentin lisäys tämän yhdistelmän keskiarvossa oli yhteydessä 19 prosentin vähennykseen (p = 0,017) rajatylittävien IDTE-uhkien esiintyvyydessä EU:ssa. Erityisten IHR-ydinvalmiuksien osalta kansallisen lainsäädännön, politiikan ja rahoituksen, koordinoinnin ja viestinnän asiaankuuluvien alojen kanssa, valvonnan, reagoimisen, valmiuden, riskiviestinnän, henkilöresurssien tai laboratoriokapasiteetin lisääminen oli yhteydessä rajatylittävän IDTE:n esiintyvyyden merkittävään vähenemiseen. Sitä vastoin analyysimme osoitti, että sisääntulopaikkoihin, zoonoositapahtumiin tai elintarviketurvallisuuteen liittyvät IHR:n keskeiset valmiudet eivät olleet yhteydessä IDTE:n esiintymiseen EU:ssa. Koska keskeisten valmiuksien väliset sisäiset korrelaatiot olivat suuria, teimme pääkomponenttianalyysin, joka vahvisti, että IDTE-riski pieneni 20 prosenttia jokaista 10 prosentin lisäystä keskeisten valmiuksien pistemäärässä kohti (95 prosentin CI: 0,73-0,88). Maailmanlaajuisesti (EU:ta lukuun ottamatta) 10 prosentin lisäys kaikkien IHR:n ydinkapasiteettien keskiarvossa yhdistettynä vähensi rajatylittävän IDTE:n esiintyvyyttä 14 prosenttia (p = 0,077). Tarjoamme kvantitatiivista näyttöä siitä, että IHR-ydinvalmiuksien parantaminen maatasolla liittyy rajat ylittävien IDTE:iden vähenemiseen EU:ssa, mikä saattaa päteä myös muualla maailmassa. epidemic, infectious diseases, International Health Regulations, outbreak, pandemic, threat events This is an open access article under the terms of the Creat ive Commo ns Attri bution-NonCo mmerc ial-NoDerivs License, which allows use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptaatioiden tekeminen ei ole kaupallista.

**Tulos**

Järjestelmän sietokyky rajat ylittävien tartuntatautiuhkien varalta Euroopassa

**Esimerkki 1.4544**

- Influenssa A:n M2-proteiini on protoniportoitu protonikanava, jota tarvitaan viruksen replikaatioon - Nykyiset influenssakannat ovat vastustuskykyisiä lisensoiduille M2-antiviraalilääkkeille, joten tarvitaan uusia M2:een kohdistuvia hoitoja - Keskustellaan M2:n rakenteesta ja toiminnasta, lääkeresistenssimutaatioiden yleistymisestä ja nykyisistä antiviraalistrategioista Kausi- ja pandemiainfluenssan jatkuva uhka ihmisten terveydelle edellyttää viruslääkkeitä, jotka voivat tehokkaasti täydentää nykyisiä rokotusstrategioita. Influenssa A -viruksen (IAV) M2-proteiini on protoniportoitu, protoniselektiivinen ionikanava, jota tarvitaan viruksen replikaatiossa ja joka on vakiintunut viruslääkkeiden kohde. Aiemmin on käytetty lisensoituja adamantaanipohjaisia M2-viruslääkkeitä, mutta M2-mutaatiot, jotka aiheuttavat merkittävän adamantaaniresistenssin, ovat nykyään niin yleisiä kiertävissä viruskannoissa, että näitä lääkkeitä ei enää suositella. Tässä katsauksessa tarkastellaan nykyistä ymmärrystä IAV M2:n rakenteesta ja toiminnasta, estomekanismeja, lääkeresistenssimutaatioiden yleistymistä ja meneillään olevia ponnisteluja sellaisten uusien viruslääkkeiden kehittämiseksi, jotka kohdistuvat M2:n resistentteihin muotoihin.

**Tulos**

Journal Pre-proof Laita korkki siihen: M2-viruksen ionikanavan tukkiminen influenssan upottamiseksi Put a cork in it: M2-viruksen ionikanavan tukkiminen influenssan upottamiseksi

**Esimerkki 1.4545**

Tässä artikkelissa esitellään seerumin vasta-aineiden immobilisaatioon perustuva leimaamaton biosensori virusantigeenien nopeaa havaitsemista varten. Ihmisen seerumi, joka sisältää spesifisiä vasta-aineita japanilaista enkefaliittivirusta (JEV) vastaan, immobilisoitiin interdigitoidun anturin silanoidulle pinnalle proteiini A/glutaraldehydin avulla JEV-antigeenien sähköistä havaitsemista varten. Seerumin vasta-aineiden tehokas immobilisointi anturin pinnalle varmistettiin Fourier-muunnosinfrapunaspektrometrillä ja fluoresenssimikroskopialla. Biosensorin signaali saatiin differentiaalijännitteellä, joka muunnettiin ei-faradisen impedanssin muutoksesta, joka johtuu JEV-antigeenien spesifisestä sitoutumisesta anturin pinnalle. Analysoitu havaitseminen osoittaa, että tämän biosensorin havaitsemisalue on 1-10 g/ml JEV-antigeenejä, havaitsemisraja on 0,75 g/ml ja että vakaat signaalit mitataan noin 20 minuutissa. Tässä tutkimuksessa esitellään hyödyllinen biosensori, jolla on korkea selektiivisyys JEV-antigeenien nopeaan ja yksinkertaiseen havaitsemiseen, ja siinä ehdotetaan myös biosensoria tulevaksi diagnostiseksi välineeksi virusantigeenien nopeaan ja suoraan havaitsemiseen kliinisistä näytteistä alustavia patogeeniseulontoja varten mahdollisten taudinpurkausten yhteydessä.

**Tulos**

Seerumin vasta-aineen immobilisointiin perustuva uusi biosensori virusantigeenien nopeaa havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.4546**

Koronavirukset (CoV) ovat tärkeitä ihmisten ja eläinten taudinaiheuttajia, jotka aiheuttavat kuolemaan johtavia hengitystie-, ruoansulatuskanava- ja neurologisia sairauksia. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeaminen vuosina 2002/2003 on osoittanut, että ihmiset ovat alttiita CoV-epidemioille (Coronavirus). Ihmisten ja eläinten CoV-viruksia vastaan ei ole saatavilla rokotteita eikä terapeuttisia lääkkeitä. Tieto isäntäsolujen proteiineista, jotka osallistuvat keskeisiin viruksen ja isännän välisiin vuorovaikutussuhteisiin, voisi määritellä laajakirjoisia viruslääkkeiden torjuntakohteita. Tässä tutkimuksessa käytimme systeemibiologista lähestymistapaa, jossa käytimme genominlaajuista hiiva-kaksoishybridi-vuorovaikutusseulaa immunopuliinien (PPIA, PPIB, PPIH, PPIG, FKBP1A, FKBP1B) tunnistamiseksi CoV:n ei-rakenteellisen proteiinin 1 (Nsp1) vuorovaikutuskumppaneiksi. Nämä molekyylit muokkaavat kalsiinureiini/NFAT-reittiä, jolla on tärkeä rooli immuunisolujen aktivoinnissa. NSP1:n yliekspressio ja infektio elävällä SARS-CoV:llä lisäsivät voimakkaasti signaalinvälitystä kalsineuriini/NFAT-reitin kautta ja lisäsivät interleukiini 2:n induktiota, mikä on yhteensopivaa immunopatogeenisuuden myöhäisvaiheen ja sytokiinien pitkäaikaisen säätelyhäiriön kanssa, kuten vakavissa SARS-tapauksissa havaittiin. Syklosporiini A:lla (CspA) tapahtuva syklofiiliinien estäminen esti sitä vastoin kaikkien sukujen CoV:ien, kuten SARS-CoV:n, ihmisen CoV-229E:n ja -NL-63:n, kissan CoV:n sekä lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen, replikaation. CspA:n ei-immunosuppressiiviset johdannaiset saattavat toimia laajamittaisina CoV:n estäjinä, joita voidaan käyttää uusiin CoV:iin sekä ihmisten ja kotieläinten ubiikkipatogeeneihin. Viittaus: Pfefferle S, Schö pf J, Kö gl M, Friedel CC, Mü ller MA, et al. (2011) The SARS-Coronavirus-Host Interactome: Syklofiilien tunnistaminen yleiskoronaviruksen estäjien kohteeksi. PLoS Pathog 7(10): e1002331.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen ja isännän interaktomi: Syklofiiliinien tunnistaminen yleiskoronaviruksen estäjien kohteeksi

**Esimerkki 1.4547**

Taustaa: Hygieniahypoteesissa ehdotetaan, että infektioille altistumisen puute lapsuudessa voi polarisoida immuunijärjestelmän allergeenireagoiviin Th2-tyyppisiin vasteisiin geneettisesti alttiilla yksilöillä. Tollin kaltaisilla reseptoreilla (TLR) on keskeinen rooli synnynnäisessä immuunijärjestelmässä, ja TLR7-agonistien on aiemmin osoitettu lisäävän Th1-vasteiden säätelyä ja vähentävän Th2-vasteiden säätelyä allergeeneille hiirten allergisen tai kroonisen astman malleissa. Tässä tutkimuksessa pyrittiin tutkimaan vastalääkkeeksi kehitetyn uuden TLR7-agonistin AZD8848:n tehoa ja turvallisuutta. Menetelmät: Tässä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa AZD8848 60 μg tai lumelääkettä annettiin intranasaalisesti kerran viikossa 8 viikon ajan potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea allerginen astma (NCT00999466). Tehoa arvioitiin 1 ja 4 viikon kuluttua viimeisestä annoksesta. Ensisijainen päätetapahtuma oli myöhäisen astmavasteen (LAR) lasku pakotetussa uloshengitystilavuudessa 1 s:ssa (FEV 1 ) allergeenihaasteen jälkeen 1 viikon kuluttua hoidon jälkeen. Tulokset: AZD8848 vähensi FEV 1:n keskimääräistä LAR-laskun laskua merkittävästi 27 % verrattuna lumelääkkeeseen 1 viikon kuluttua hoidosta (p = 0,035). Tämä vaikutus säilyi 4 viikkoa hoidon jälkeen; se ei kuitenkaan saavuttanut kliinistä merkitsevyyttä. AZD8848 vähensi allergeenihaasteen jälkeistä metakoliinin aiheuttamaa hengitysteiden yliherkkyyttä (AHR) verrattuna lumelääkkeeseen 1 viikon kuluttua annostelusta (hoitosuhde: 2,20, p = 0,024), eikä sillä ollut vaikutusta 4 viikon kuluttua. Plasman sytokiini-, ysköksen Th2-sytokiini- tai eosinofiilivasteissa ei ollut merkittävää eroa näiden kahden ryhmän välillä allergeenihaasteen jälkeen 1 viikon kuluttua hoidosta. Haittavaikutusten esiintyvyys oli samanlainen molemmissa ryhmissä. AZD8848 oli yleisesti ottaen hyvin siedetty. Päätelmät ja kliininen merkitys: Allergista astmaa sairastavilla potilailla TLR7-agonistit voivat mahdollisesti vähentää allergeenivasteisuutta stimuloimalla tyypin 1 interferonivasteet, jotka alentavat hallitsevia Th2-vasteiden säätelyä. Tutkimuksen rekisteröinti: clinicaltrials.gov-tunnus NCT00999466.

**Tulos**

Tollin kaltaisen reseptorin 7 (TLR7) agonistin AZD8848 vaikutukset allergeenin aiheuttamiin vasteisiin lievää astmaa sairastavilla potilailla: kaksoissokkotutkimus, satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus.

**Esimerkki 1.4548**

Taustaa: Vuoden 2019 uuden koronaviruksen puhkeaminen on herättänyt maailmanlaajuista huomiota. Epidemian alkuvaiheessa tärkein kysymys koskee joitakin merkityksellisiä kilometripylväshetkiä, mukaan lukien (1) aika, jolloin päivittäisten vahvistettujen tapausten määrä vähenee, (2) aika, jolloin päivittäisten vahvistettujen tapausten määrä tulee pienemmäksi kuin päivittäin poistettujen (toipuneiden ja kuolleiden) määrä, (3) aika, jolloin päivittäisten vahvistettujen tapausten määrä muuttuu nollaksi, ja (4) aika, jolloin sairaalassa hoidettujen potilaiden määrä on nolla, mikä osoittaa epidemian loppumisen. Intuitiivisesti kahta ensin mainittua voidaan pitää kahtena tärkeänä käännekohtana, jotka osoittavat epidemian lievittymistä jossain määrin, kun taas kahta jälkimmäistä voidaan pitää kahtena "nollapisteenä". Valitettavasti on erittäin vaikeaa tehdä oikeita ja tarkkoja ennusteita, koska saatavilla olevien tietojen määrä on rajallinen epidemiaepidemian alkuvaiheessa. Menetelmä: Tässä asiakirjassa ehdotetaan joustavaa kehystä, jossa otetaan huomioon hallituksen valvonnan tehokkuus, jotta voidaan ennustaa uuden tuntemattoman tartuntataudin koko prosessi sen puhkeamisen alkuvaiheessa. Määritämme ensin ikoniset indikaattorit, jotka kuvaavat epidemian leviämisen laajuutta, jolloin saadaan koko prosessin neljä jaksoa, jotka vastaavat neljää merkityksellistä virstanpylväshetkeä: kaksi käännekohtaa ja kaksi nollakohtaa. Sitten kehitämme seuranta- ja ennustemenettelyn, jossa on lievä ja kohtuullinen oletus. Lopuksi sovellamme sitä COVID-19:n analysoimiseksi ja arvioimiseksi käyttäen julkisesti saatavilla olevia tietoja Manner-Kiinasta Hubein maakunnan ulkopuolella Kiinan tautienvalvontakeskuksesta (CDC) 29. tammikuuta 2020 - 29. helmikuuta 2020, mikä osoittaa ehdotetun menettelyn tehokkuuden. Tulokset: Tulokset osoittavat, että mallimme pystyy hahmottamaan selvästi epidemian kehityksen hyvin varhaisessa vaiheessa. Ensimmäiset ennustustulokset 29. tammikuuta paljastavat, että ensimmäinen ja toinen mailpostihetki

**Tulos**

Epidemian seuranta ja ennustaminen epidemian alkuvaiheessa: kehys ja sovellukset COVID-19-epidemiaan.

**Esimerkki 1.4549**

Naudan torovirukset (BToV) kuuluvat Coronaviridae-heimon Toroviridae-alaryhmään, ja ne ovat patogeenejä, jotka aiheuttavat naudan suolistosairauksia. Japanissa BToV:t ovat levinneet koko maahan ja aiheuttavat vasikoiden ja lehmien ruoansulatuskanavan infektioita. Tässä tutkimuksessa määritettiin kahden japanilaisen BToV:n täydelliset genomisekvenssit ja kahden japanilaisen BToV:n ja yhden Japanin kaukaisilta alueilta peräisin olevan sian toroviruksen (PToV) osittaiset genomisekvenssit ja tehtiin geneettiset analyysit. Pareittainen nukleotidivertailu ja fylogeneettiset analyysit osoittivat, että japanilaisilla BToV:illä oli suuri identiteetti keskenään ja että ne olivat hyvin samankaltaisia BToV Breda1 -kannan kanssa S-, M- ja HE-koodausalueilla. Japanin BToV:t olivat hyvin samankaltaisia sian torovirusten kanssa ORF1a, ORF1b ja N-koodausalueilla sekä 5′ ja 3′ kääntämättömillä alueilla, mikä viittaa luonnolliseen rekombinaatiotapahtumaan. Rekombinaatioanalyysit kartoittivat oletetut rekombinanttikatkoskohdat ORF1b- ja HE-alueiden 3′-päätteisiin. Nämä havainnot viittaavat siihen, että japanilaisten BToV:iden lajien välinen rekombinantti johti BToV Breda1:n ja PToV:iden läheisempään sukulaisuuteen.

**Tulos**

Japanilaisten naudan torovirusten koko genomin analyysi paljastaa sian ja naudan torovirusten välisen luonnollisen rekombinaation.

**Esimerkki 1.4550**

Sian parvoviruksen (PPV) tärkeintä rakenneproteiinia VP2 käytettiin malliparvovirusantigeeninä, joka on ilmentynyt Lactobacillus casei -bakteerissa, joka on fuusioitu Escherichia coli -bakteerin lämpöherkän enterotoksiinin B-alayksikön (LTB) kanssa, joka toimii limakalvojen adjuvanttina. VP2-LTB:n DNA-fragmentti kloonattiin pPG611- tai pPG612-vektoriin, jotta saatiin aikaan indusoituvia pintanäytteisiä ja erittäviä ekspressiojärjestelmiä, jotka perustuvat ksyloosipromoottoriin ja jotka on nimetty rLc:pPG611-VP2-LTB:ksi (rekombinantti L. casei) ja rLc:pPG612-VP2-LTB:ksi. Fuusioproteiinin ilmentyminen varmistettiin SDS-PAGE:lla, Western blot -immunofluoresenssilla ja elektronimikroskopialla. Havaittiin, että VP2-LTB:llä suun kautta immunisoitujen hiirten IgG- tai sIgA-taso oli korkeampi kuin VP2:ta saaneiden hiirten ja negatiivisen kontrollin, mikä osoitti merkittävän tilastollisen eron. Erityisesti IgG- tai sIgA-titteri rLc:pPG612-VP2-LTB:llä immunisoiduilla hiirillä on korkein tässä tutkimuksessa. Yhteenvetona voidaan todeta, että LTB limakalvon adjuvanttina pystyi tehokkaasti helpottamaan limakalvon ja systeemisen immuniteetin induktiota VP2-fuusioproteiinia ilmentävällä L. casei:lla.

**Tulos**

Vertailu immuunivasteista, jotka on saatu aikaan hiirten oraalisella immunisoinnilla Lactobacillus casei-ekspressiolla, joka ilmentää sian parvoviruksen VP2:ta ja VP2:ta, joka on fuusioitu Escherichia coli -bakteerin lämpöherkkään enterotoksiinin B-alayksikön proteiiniin.

**Esimerkki 1.4551**

Toona sinensis (TS), joka tunnetaan myös nimellä Cedrela sinensis, kuuluu Meliaceae-heimoon, ja TS:n lehdistä tunnistetuilla yhdisteillä on monenlaisia biologisia toimintoja, kuten hypoglykeemisiä vaikutuksia, LDL:n glykatiivista aktiivisuutta, antioksidanttisia vaikutuksia ja äkillisen akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen replikaation estämistä. Niiden vaikutusta syöpäsoluja vastaan ei kuitenkaan ole tutkittu hyvin. Tässä tutkimuksessa TSL-1:n (TS:n lehtiuutefraktio) sytotoksisen vaikutuksen ja molekyylimekanismin ymmärtämiseksi käytimme kolmea erilaista ei-pienisoluista keuhkosyöpäsolulinjaa (NSCLC): H441-soluja (keuhkojen adenokarsinooma), H661-soluja (keuhkojen suurisoluinen karsinooma) ja H520-soluja (keuhkojen okasolusyöpä). IC50-arvo vaihteli näiden kolmen solulinjan välillä, ja pienin IC50-arvo havaittiin TSL-1-käsitellyissä H661-soluissa. NSCLC-solujen altistaminen TSL-1:lle aiheutti solusyklin pysähtymisen subG1-vaiheeseen ja aiheutti apoptoosin. Lisäksi TSL-1-hoito vähensi solusyklin säätelijöiden, sykliini D1:n ja CDK4-proteiinien, toimintaa säätelemällä p27:n ilmentymistä annoksesta riippuvaisella tavalla. TSL-1:n aiheuttama apoptoosi vahvistettiin edelleen solumorfologialla, subG1-piikin kertymisellä, poly(adenosiinidifosfaatti [ADP]riboosi)polymeraasin (PARP) pilkkoutumisella, propidiumjodidi (PI)-Annexin-V-kaksoisvärjäyksellä ja terminaalisen deoksinukleotidyylitransferaasin välityksellä tapahtuvalla dUTP-nick-merkinnällä (TUNEL). Vähentynyt Bcl2-proteiinitaso oli samanaikainen kuin lisääntynyt Bax-proteiinitaso kaikissa kolmessa solulinjassa. Lisäksi TSL-1:n kasvaimia tuhoava vaikutus mitattiin ksenograft-mallilla, jossa 5 viikon TSL-1-hoito eri hoitomuodoilla aiheutti kasvaimen taantumisen. Kaiken kaikkiaan sekä nämä in vitro- että in vivo -tutkimukset osoittivat, että TSL-1 on voimakas inhibiittori NSCLC:n kasvua vastaan, ja provosoivat tuloksemme viittaavat siihen, että TSL-1 voi olla parempi ravitsemuslääkkeenä yksinään tai yhdessä doublet-aineiden (taksaani, vinorelbiini ja gemsitabiini) kanssa NSCLC:n hoidossa. (Translational Research 2010;155:305-314) Lyhenteet: CDK ¼ sykliiniriippuvainen kinaasi; ECL ¼ tehostettu kemiluminesenssi; FACS ¼ fluoresenssiaktivoitu solujen lajittelu; FBS ¼ naudan sikiöseerumi; IC 50 ¼ puolikas maksimaalinen inhiboiva pitoisuus; MTT ¼ tetratsoliumväriaine; NSCLC ¼ ei-pienisoluinen keuhkosyöpä; PARP ¼ poly(adenosiinidifosfaatti [ADP]-riboosi)polymeraasi; PBS ¼ fosfaattipuskuroitu keittosuolaliuos; PI ¼ propidiumjodidi; SKOV3 ¼ ihmisen munasarjasyöpäsolu; RT ¼ huoneenlämpötila; TS ¼ Toona sinensis; TSL-1 ¼ TS:n lehtiuutteen fraktio-1; TUNEL ¼ terminaalinen deoksinukleotidyylitransferaasivälitteinen dUTP-nick-alkumerkintä.

**Tulos**

Toona sinensis -lehtiuutteen antiproliferatiivinen vaikutus ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään.

**Esimerkki 1.4552**

Influenssa todettiin 308:ssa 1027:stä (30 %) tutkitusta näytteestä; influenssa A todettiin 157:ssä (15,3 %), influenssa B 149:ssä (14,5 %) ja RSV 28:ssa (2,7 %). Verrattaessa Fast Track Diagnostics Respiratory Pathogens 21 multiplex polymeraasiketjureaktioon ja Cepheid Xpert Xpress Flu/RSV -määritykseen Liatin suorituskyky influenssa A:n tai B:n toteamisessa oli seuraava: herkkyys 85 % [95 %:n luottamusväli (CI) 76e92], spesifisyys 98 % (95 %:n CI 97e99), negatiivinen ennustearvo 94 % (95 %:n CI 92e96) ja positiivinen ennustearvo 95 %:a (95 %:n CI 91e97). ª

**Tulos**

cobas Liat -influenssatestin käyttöönotto päivystyspoliklinikalla korkean ilmaantuvuuden aikana: takautuva arviointi todellisen käyttöönoton jälkeen cobas Liat -influenssa A/B- ja hengitystiesynktioviruksen (RSV) määritystä (Liat) käytettiin suuren lontoolaisen sairaalan aikuisten päivystyspoliklinikalla 21. päivästä alkaen.

**Esimerkki 1.4553**

On hyvin tiedossa, että porsaiden lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) synnynnäisesti sairastamat porsaat voivat olla viremisiä jo syntyessään ja että toissijaisista infektioista johtuva vieroitusta edeltävä kuolleisuus lisääntyy usein akuuttien PRRS-tapausten aikana. Tämän vuoksi on esitetty, että kohdussa tapahtuvalla tartunnalla on immunosuppressiivinen vaikutus. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luonnehtia PRRSV-infektiosta kohdussa selvinneiden porsaiden leukosyyttipopulaatioiden muutoksia. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 27 elävänä syntynyttä infektoitumatonta vertailuporsaita ja 22 porsaita, jotka infektoitiin transplacentaalisesti tanskalaisella PRRSV-kannalla. Kahden ja neljän viikon iässä 21:ssä 22:sta (96 %) ja seitsemässä 14:stä (50 %) tutkitusta tartunnan saaneesta porsaasta oli edelleen virusta, kun taas PRRSV:tä ei voitu havaita kuudessa 6 viikon iässä tutkitusta tartunnan saaneesta porsaasta. Virtaussytometria-analyysillä määritettiin leukosyyttien fenotyyppinen koostumus perifeerisessä veressä ja bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä (BALF) 2-, 4- ja 6-viikkoisten tartunnan saaneiden porsaiden ja iänmukaisten, tartunnan saaneiden kontrollien osalta. Tämän tutkimuksen tärkein havainto on, että suuri määrä CD8 þ-soluja on hallitseva piirre PRRSV-infektiosta kohdussa selvinneiden porsaiden perifeerisessä veressä ja BALF:ssä. BALF:ssä CD8 þ-solujen keskimääräinen korkea taso 2 viikon ikäisillä tartunnan saaneilla porsailla (33:4 AE 12:6 %) laski 4 ja 6 viikon iässä 7:3 AE 3:0:aan ja 11:1 AE 3:0:aan. Kontrolliporsaiden BALF sisälsi vain 1:6 AE 0:9, 2:3 AE 1:8 ja 1:9 AE 0:5 % CD8 þ-soluja. Perifeerisessä veressä CD8 þ-solujen keskimääräinen määrä pysyi kuitenkin korkealla tasolla tartunnan saaneissa porsaissa koko syntymän jälkeisen koejakson ajan (2:8 AE 1:9, 2:9 AE 1:8 ja 3:2 AE 1:7 Â 10 6 CD8 þ-solua/ml vastaavasti 2, 4 ja 6 viikon iässä). Kontrolleissa CD8 þ-solujen keskimääräiset tasot olivat vastaavasti 0:9 AE 0:2, 1:9 AE 1:7 ja 1:6 AE 0:5 Â 10 6 /ml. Lisäksi CD2 þ-, CD4 þ-, CD8 þ- ja SLA-luokan II þ-solujen määrät perifeerisessä veressä sekä CD2 þ- ja CD3 þ-solujen määrät BALF:ssä olivat lisääntyneet kohdussa tartunnan saaneilla porsailla verrattuna infektoimattomiin kontrolleihin. Veterinary Immunology and Immunopathology 93 (2003) 135-151 Lyhenteet: SLA, swine leukocyte antigen; FSC, forward light scattering; SSC, side light scattering; BALF, bronkoalveolaarinen huuhteluneste; PPAM, porcine pulmonary alveolar macrophages; WBC, valkosolut; CD, erilaistumiskeskittymä Tässä tutkimuksessa tehdyt kineettiset analyysit osoittavat, että kohdussa tapahtuva PRRSV-infektio muuttaa immuunisolupopulaatioita eloonjääneiden porsaiden perifeerisessä veressä ja BALF:ssa. Havaituille muutoksille on ominaista CD8 þ-solujen suuri määrä, mikä tukee näiden solujen tärkeää roolia PRRSV-infektiossa. Nämä tulokset eivät kuitenkaan tue synnytyksen jälkeistä immunosuppressiota PRRSV-infektion jälkeen. #

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen in utero -infektio muuttaa eloonjääneiden porsaiden perifeerisen veren ja keuhkoputkenesteen leukosyyttien osapopulaatioita.

**Esimerkki 1.4554**

Taustaa: Hengitystieinfektiot ovat merkittävä sairastuvuustekijä, joka vaikuttaa suuresti terveydenhuollon kustannuksiin ja yksilön elämänlaatuun. Tutkimuksen tavoitteena oli testata, onko lihavuus (BMI ≥ 30 kg/m 2 ) yksi riskitekijä, joka on usein esiintyvien hengitystietulehdusten taustalla Saksan aikuisväestössä. Menetelmät: Rekrytoimme 1455 18-70-vuotiasta henkilöä Saksassa tehdystä hengitystieinfektioita koskevasta poikkileikkaustutkimuksesta ja pyysimme heitä raportoimaan itse päiväkirjoissa kolmen peräkkäisen talvi-/kevätkauden aikana koetuista RTI-tapauksista. Näinä 18 kuukautena raportoidut infektiot ja yksittäisten infektioiden yhteenlasketut yhteenvetotiedot olivat kiinnostuksen kohteena olevat tulokset. Tulokset: Normaalipainoisiin henkilöihin verrattuna lihavat henkilöt ilmoittivat jatkuvasti useammin ylä- ja alapuolisia RTI-oireita ja kuuluivat pääasiassa 10 eri RTI-oireen yhteenlasketun päiväkirjamittauksen 10 prosentin yläpuoliseen ryhmään. Lihavuus oli yhteydessä sekä alempiin RTI-oireisiin ( korjattu OR = 2,02, 95%CI = 1,36-3,00) että ylempiin RTI-oireisiin ( korjattu OR = 1,55, 95%CI = 1,22-1,96). Demografisten ja elintapamuuttujien mukauttaminen vaikutti OR:iin vain marginaalisesti. Stratifioidut analyysit osoittivat vahvemman yhteyden naisilla ja vaikutuksen muuttuvan urheiluaktiviteetin ja ruokailutottumusten mukaan. Vahvistamme liikalihavuuden ja infektiotaakan välisen yhteyden ja esitämme näyttöä oletetusta vuorovaikutuksesta urheiluaktiviteetin ja ruokailutottumusten kanssa.

**Tulos**

Lihavuus ja hengitystieinfektioiden riski: infektiopäiväkirjaan perustuvan kohorttitutkimuksen tulokset.

**Esimerkki 1.4555**

Vaikka rajakaranteeni sisältyy moniin influenssapandemiasuunnitelmiin, yksityiskohtaisia ohjeita ei ole vielä laadittu, mukaan lukien karanteenin optimaalista kestoa koskevat näkökohdat. Pienten saarivaltioiden tilanteen vuoksi, sillä ne joutuvat todennäköisesti kokemaan influenssapandemian leviämisen vain yhden lentokentän kautta, tarkastelimme karanteenin mahdollista tehokkuutta rajavalvontatoimenpiteenä. Analysoimalla influenssan yksityiskohtaisia epidemiologisia ominaisuuksia karanteenin tehokkuus saarten rajoilla mallinnettiin tartunnan saaneiden yksilöiden yhteisöön vapautumisen riskin suhteellisena vähenemisenä, jolloin otettiin nimenomaisesti huomioon oireettomien tartunnan saaneiden yksilöiden läsnäolo. Lisäksi otettiin huomioon mahdollinen hyöty, joka saataisiin karanteeniprosessiin lisättävästä pikatestien käytöstä. Ennustimme, että 95 prosentin ja 99 prosentin tehokkuus tartunnan saaneiden yksilöiden vapautumisen estämisessä yhteisöön voitaisiin saavuttaa karanteenijaksoilla, jotka ovat pidempiä kuin 4,7 ja 8,6 päivää. Jos pikatestaus yhdistetään karanteeniin, karanteenin pituus 95 prosentin ja 99 prosentin tehokkuuden saavuttamiseksi voitaisiin lyhentää 2,6 ja 5,7 päivään. Herkkyysanalyysi osoitti, että pelkällä 8,7 päivän karanteenilla tai 5,7 päivän karanteenilla ja pikatestien käytöllä voitaisiin ehkäistä vapautuneiden tartunnan saaneiden henkilöiden aiheuttamat sekundaariset tartunnat, kun tartunnan esiintyvyys lähdemaassa vaihtelee uskottavasti (enintään 10 prosenttia) ja kun saapuvien matkustajien määrä on vaatimaton (enintään 8 000 henkilöä). Päätelmät: Karanteeni saarivaltioiden rajoilla voisi auttaa merkittävästi estämään influenssapandemian saapumisen (tai ainakin lykkäämään sen saapumista). Pienille saarivaltioille suositellaan harkittavaksi pelkkää 9 päivän karanteenia tai 6 päivän karanteenia yhdistettynä pikatestien käyttöön (jos saatavilla).

**Tulos**

BMC Infectious Diseases Karanteeni influenssapandemian torjumiseksi pienten saarivaltioiden rajoilla.

**Esimerkki 1.4556**

Inhomogeeninen perkolaatio voi olla homogeenista perkolaatiota hyödyllisempi ja järkevämpi tapa havainnollistaa monimutkaisten verkkojen kriittisiä ilmiöitä ja dynaamista käyttäytymistä, koska se on lähempänä tosielämää. Inhomogeenisen perkolaation teoreettinen kehys on kuitenkin sen monimutkaisuuden vuoksi kaukana täydellisestä, ja monet haastavat ongelmat ovat edelleen avoinna. Tässä artikkelissa tutkimme ensin inhomogeenista paikkaperkolaatiota Bethe-ristikoissa, joissa on kaksi miehitystodennäköisyyttä, ja laajennamme tuloksen sitten perkolaatioon, jossa on m miehitystodennäköisyyttä. Tämän inhomogeenisen perkolaation kriittinen käyttäytyminen osoitetaan selvästi muotoilemalla perkolaatiotodennäköisyys P p ( ) ∞ annetulla miehitystodennäköisyydellä p, kriittinen miehitystodennäköisyys p p P p = sup{ ( ) = 0} c ∞ ja keskimääräinen klusterikoko χ p ( ), jossa p:lle pätee P p ( ) = 0 ∞. Lisäksi edellä esitetyn teorian avulla keskustelemme yksityiskohtaisesti tartuntataudin (SARS) diffuusiokäyttäytymisestä ja esitämme erityisiä taudintorjuntastrategioita ottaen huomioon ryhmät, joilla on erilaiset tartuntatodennäköisyydet. Perkolaatio (katsaukset: Stauffer 1979 1 , Essam 1980 2 ) on paikkojen tai sidosten satunnaista miehittämistä ristikoissa tai verkoissa, joita kutsutaan vastaavasti paikan perkolaatioksi tai sidoksen perkolaatioksi. Site-perkolaatio on yleisempi kuin bondiperkolaatio, koska jokainen bondimalli voidaan muotoilla uudelleen site-malliksi (eri graafissa) ja päinvastoin 3 . Perkolaation viehätysvoima on kriittisen ilmiön esiintyminen, joka on herättänyt huomiota monissa eri sovelluksissa: nestevirtaukset huokoisissa väliaineissa 4,5 , epidemioiden leviäminen 6-8 , rakeiset ja komposiittimateriaalit 9-12 , metsäpalot 13-15 sekä murtumismallit ja maanjäristykset kalliossa 16 . Tutkimus sai alkunsa homogeenisesta perkolaatiosta eli perkolaatiosta, jossa on yksi miehitystodennäköisyys. Esimerkiksi Fisher ja Essam (1961) ratkaisivat homogeenisia perkolaatio-ongelmia Bethe-ristikoilla 17 ; Sykes ja Essam (1964) tutkivat tarkkoja kriittisiä miehitystodennäköisyyksiä kahdessa ulottuvuudessa 18 ; Gerald (et al., 2001) johti kriittisten miehitystodennäköisyyksien arvon neliulotteiselle perkolaatio-ongelmalle hyperkuutiollisilla ristikoilla 19 . Näiden tulosten pohjalta tutkijat alkoivat tutkia inhomogeenista perkolaatiota 20-26 , jossa paikoilla (tai sidoksilla) voi olla erilaiset miehitystodennäköisyydet. Vuonna 1982 Kesten 20 sai kriittisen pinnan miehitystodennäköisyyksille inhomogeeniselle perkolaatiolle neliöritilöissä. Vuonna 2013 Grimmett 21 laajensi inhomogeenisen bondiperkolaation tuloksen kolmio- ja kuusikulmaisiin ristikoihin käyttämällä Russo-Seymour-Welshin (RSW) teoriaa laatikkoristeyksistä. Hiljattain Radicchi 27 tutki perkolaatiota ei välttämättä äärettömillä graafeilla ja käytti graafin hajotusmenetelmiä tunnistamaan äkillisiä ja jatkuvia muutoksia perkolaatiossa. Tässä artikkelissa keskitymme inhomogeeniseen perkolaatioon Bethe-ristikoilla. Tämän inhomogeenisen perkolaatioprosessin hyvä ymmärtäminen kiinnostaa meitä kahdella tavalla. Ensinnäkin Bethe-ristikoissa saattaa olla fraktaalirakenteita, jotka mahdollistavat monimutkaisemman käyttäytymisen kuin neliö- tai kolmioristikoissa. Bethe-ristikoilla tapahtuvaa inhomogeenista perkolaatiota koskevilla tuloksilla on laajempia sovelluksia, esimerkiksi sosiaalisten verkostojen tai tartuntatautien leviämisongelmaan (ks. luku III). Toiseksi, kuten hyvin tiedetään, useimmat perkolaatiota koskevat tulokset on saatu käyttämällä heuristista approksimaatiota tai numeerisia lähestymistapoja 27-29, ja on vaikeaa saada tarkkoja ratkaisuja keskimääräisille klustereiden kooille ja perkolaatiotodennäköisyydelle edes homogeeniselle perkolaatiolle. Tässä artikkelissa tutkimme inhomogeenista perkolaatiota Bethe-ristikoissa kahdesta miehitystodennäköisyydestä m:n miehitystodennäköisyyteen: kahden miehitystodennäköisyyden tapauksessa esitämme kriittisen miehitystodennäköisyyden eksplisiittisen kaavan ja tarkan ratkaisun keskimääräiselle klusterikoolle χ p ( ); ja m:n miehitystodennäköisyyden tapauksessa muotoilemme ja saamme numeeriset ratkaisut keskimääräiselle klusterikoolle ja perkolaatiotodennäköisyydelle laskennallisen monimutkaisuuden vuoksi, mikä saattaa valaista inhomogeenisen perkolaation tulosten johtamista. Lisäksi analysoimme yksityiskohtaisesti

**Tulos**

Miten inhomogeeninen perkolaatio toimii Bethe-ristikoissa: OPEN

**Esimerkki 1.4557**

Sian koronavirukseen kuuluvan tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) suspensioita sumutettiin 0,1-0,2 ml/min nopeudella liikkuvaan ilmaan Collison-sumuttimella tai muovisella lääketieteellisellä sumuttimella, jonka paine vaihteli 7 ja 15 psi:n välillä. Ilmassa olevat virukset kerättiin lämmitys-, tuuletus- ja ilmastointilaitteiden (HVAC) suodattimiin koelaitteessa, ja näytteet otettiin myös näiden testisuodattimien yläpuolelta AGI-30- ja BioSampler-impinger-näytteenottimilla. Suhteellisen kosteuden (RH) vaikutusten tutkimiseksi TGEV:n keräämiseen suodattimilla ja näytteenottimilla virusta sumutettiin ilmaan 30, 50, 70 ja 90 prosentin RH:ssa. Virustitterissä ei ollut merkittäviä muutoksia sumuttimen suspensiossa ennen ja jälkeen sumutuksen kummallakaan sumuttimella millään käytetyllä paineella. Aerosolisoitumistehokkuus - imppereillä otettujen elinkelpoisten virusnäytteiden suhde sumutetun elinkelpoisen viruksen määrään - väheni ilmankosteuden kasvaessa. BioSamplerit havaitsivat enemmän ilmassa kulkeutuvaa virusta kuin AGI-30-näytteenottimet kaikilla RH-tasoilla. Tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä 30 ja 50 prosentin suhteellisessa kosteudessa. Sumuttimen tyyppi ja paine eivät vaikuttaneet merkittävästi ilmassa olevan viruksen elinkelpoisuuteen. Viruksen talteenotto testisuodattimista oli alle 10 % suhteessa sumuttimen suspensiossa olevan viruksen pitoisuuteen. Eniten ja vähiten virusta saatiin talteen suodatinmateriaalista 30 %:n ja 90 %:n RH:n lämpötiloissa. Tulokset viittaavat siihen, että TGEV ja ehkä muutkin koronavirukset pysyvät elinkelpoisina pidempään ilmassa ja että niistä otetaan näytteitä tehokkaammin alhaisessa kuin korkeassa kosteudessa.

**Tulos**

Kosteuden ja muiden tekijöiden vaikutus koronaviruksen aerosolin muodostumiseen ja näytteenottoon.

**Esimerkki 1.4558**

Äskettäin tunnistettu uusi koronavirus (2019-nCoV) on aiheuttanut lukuisia akuutin hengitystieoireyhtymän tapauksia Wuhanissa Kiinassa joulukuusta 2019 helmikuuhun 2020. Sen nopea leviäminen muihin Kiinan maakuntiin ja ulkomaille aiheuttaa hyvin todennäköisesti pandemian. Koska uuden koronaviruksen on raportoitu voivan vaarantaa tuhansia ihmishenkiä, on erittäin tärkeää selvittää, miten koronavirus tarttuu ihmisen elimissä. Kuumeen ja hengityskomplikaatioiden lisäksi joillakin 2019-nCoV-potilailla on havaittu ruoansulatuskanavan oireita, mutta niiden merkitys on edelleen selvittämättä. Solureseptorin angiotensiinipeittävä entsyymi II (ACE2), joka on SARS-nCoV:n tärkein reseptori, on raportoitu olevan myös 2019-nCoV:n soluun pääsyn reseptori. Tutkiaksemme tässä tarkemmin 2019-nCoV-infektioiden mahdollista taudinaiheuttajan siirtoreittiä ruoansulatuskanavassa analysoimme ACE2:n RNA-ekspressioprofiilia kohorttimme ja muiden tietokantojen terveiden aikuisten ja paksusuolisyöpäpotilaiden paksusuolen kudoksissa. Tiedot osoittavat, että ACE2 ilmentyy pääasiassa paksusuolen epiteelisoluissa. ACE2:n ilmentyminen lisääntyy asteittain terveestä kontrollista, adenoomasta paksusuolen syöpäpotilaisiin sekä kohortissamme että ulkoisissa aasialaisissa tietokannoissa. Paksusuolen epiteelisoluissa olevan ACE2:n ilmentymisprofiilin perusteella spekuloimme, että adenooma- ja paksusuolisyöpäpotilaat ovat todennäköisemmin 2019-nCoV-tartunnan saaneita kuin terveet ihmiset. Tietomme voivat tarjota teoreettisen perustan tulevien 2019-nCoV-alttiiden ihmisten luokittelulle ja hoidolle kliinisessä käytössä.

**Tulos**

ACE2:n ilmentymisen profilointi terveiden aikuisten ja paksusuolisyöpäpotilaiden paksusuolen kudoksessa yhden solun transkriptomianalyysin avulla.

**Esimerkki 1.4559**

Luonnonvaraisten eläinten ja kasvien kaupan siirtymisestä kivijalkamarkkinoilta virtuaalisiin verkkomarkkinoihin on raportoitu 8 ). Vertailimme tietoja pyydetyistä 12 hinnoista ja siitä, millä lajeilla käytiin kauppaa, käyttäen kahta vertailevaa lähestymistapaa analysoidaksemme, miten 13 lajikoostumus on saattanut muuttua ajan myötä (fyysiset markkinat ja verkkoalustat; ennen internetiä ja 14 internet-aikana). Viiteen aiempaan markkinatutkimukseen verrattuna emme havainneet tilastollisesti 15 merkitsevää eroa myytäväksi tarjottujen lajien ja niiden saatavuuden välillä, kun verrattiin 16 fyysisiä lintumarkkinoita ja verkkomarkkinoita. Kaikissa tietokokonaisuuksissa biologiset tekijät, kuten siipiväli, olivat 17 merkittäviä tekijöitä, jotka selittivät hintavaihtelua. Päätelmämme on, että tarvitaan jatkuvaa seurantaa, jotta voidaan tehdä suoria 18 vertailuja kauppapaikkojen välillä. Koska villieläinten kauppa lisääntyy jatkuvasti verkkoalustoilla, suosittelemme, että villieläinten kauppaa koskevia lakeja säännellään ja pannaan täytäntöön. 20 21 42 Fyysisten markkinoiden ja verkkoalustojen suorien vertailujen tekemiseen liittyy haasteita, jotka johtuvat 43 epäyhtenäisistä ajanjaksoista, kuluttajien ostokäyttäytymisen vivahteikkaista yhteiskunnallisista eroista sekä 44 tutkimusmenetelmien ja -toimien eroista. Nijman et al. (2019) vertasivat suoraan avoimia 45 eläinmarkkinoita ja verkkomarkkinoita luonnonvaraisten kissojen kaupassa ja havaitsivat, että kaupan 46 suunta on todellakin muuttunut kohti verkkoalustoja, mutta tämä vaihtelee yleisesti ottaen eri maiden välillä. Myös 47 valvontaviranomaisten lisääntynyt läsnäolo monilla perinteisillä markkinoilla on saattanut osaltaan vaikuttaa siirtymään, mutta 48 muutosvauhti tapahtuu vaihtelevasti riippuen esimerkiksi maantieteellisen sijainnin ja 49 infrastruktuurin rajoitusten kaltaisista tekijöistä. 65 Tämä on uhka luonnonvaraisille populaatioille. Tuore analyysi maailmanlaajuisesta petolintujen kaupasta vuosina 1975-2015 66 osoitti, että vaikka nykyinen laillinen kaupallinen kauppa ei näytä aiheuttavan suurta huolta luonnonsuojelusta, 67 sääntelemättömän kaupan laajuudesta ja vaikutuksista ei ole vielä määrällisesti mitattavissa olevaa näyttöä (Panter et 66 ).

**Tulos**

Journal Pre-proof Wildlife-kauppa siirtyy kivijalkakaupoista virtuaalisiin markkinapaikkoihin: A case study of birds of prey trade in Thailand Wildlife trade shifts from brick-and-mortar markets to virtual marketplaces: Tapaustutkimus 1 petolintujen kaupasta Thaimaassa 2

**Esimerkki 1.4560**

Tämä on laaja katsaus epifyyttisiin kasveihin, joita on perinteisesti käytetty lääkkeinä. Siinä annetaan tietoa 185 epifyytistä ja niiden perinteisestä lääkinnällisestä käytöstä, alueista, joilla alkuperäiskansat käyttävät kasveja, lääkkeinä käytetyistä kasvinosista ja niiden valmistuksesta sekä niiden raportoiduista fytokemiallisista ominaisuuksista ja farmakologisista ominaisuuksista, jotka ovat linjassa niiden perinteisen käytön kanssa. Nämä epifyyttiset lääkekasvit pystyvät tuottamaan erilaisia sekundaarisia aineenvaihduntatuotteita, kuten alkaloideja, ja tähän mennessä on tunnistettu yhteensä 842 fytokemikaalia. Jopa 71 epifyyttistä lääkekasvia tutkittiin niiden biologisten aktiivisuuksien osalta, ja ne osoittivat lupaavia farmakologisia vaikutuksia, kuten tulehduskipulääkkeinä, mikrobilääkkeinä ja syöpälääkkeinä. On useita lajeja, joiden vaikutuksia ei ole tutkittu, ja ne ovat tutkimisen arvoisia. Nämä epifyytit voivat olla potentiaalisia johtavia lääkeaineita erityisesti syövän hoitoon, ja siksi ne ansaitsevat perusteelliset tutkimukset.

**Tulos**

biomolekyylit Vascular Epiphytic Medicinal Plants as Sources of Therapeutic Agents: Niiden etnofarmakologiset käyttötarkoitukset, kemiallinen koostumus ja biologiset vaikutukset.

**Esimerkki 1.4561**

Isatis indigotican (indigowoodin juuri, IR) radixia on käytetty perinteisessä lääketieteessä sen mahdollisen tulehdusta ehkäisevän vaikutuksen vuoksi. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia säteilyn aiheuttamien vaurioiden säteilysuojavaikutuksia hiirten hematopoieettisessa järjestelmässä ja normaaleissa kudoksissa. Yhteensä 57 BALB/c-hiirtä satunnaistettiin kuuteen hoitoryhmään: kontrolli, IR-hoito (0,195, 0,585 ja 1,170 g/kg, p.o. päivittäin), L-glutamiini (0,520 g/kg) ja näennäisryhmä. Kaikkia hiiriä paitsi sham-ryhmää säteilytettiin ja sen jälkeen annettiin yhden viikon ajan. Säteilysuojavaikutusta hematopoieettiseen järjestelmään, seerumin sytokiineihin ja suolistotoksisuuteen tutkittiin. IR-käsitellyissä ryhmissä havaittiin pernaa ja kateenkorvaa suojaavia vaikutuksia. IR auttoi palauttamaan leukosytopenian koko hiiren säteilytyksen jälkeen ja vähensi merkittävästi seerumin TNF-a:ta, IL-1b:tä ja IL-6:ta. Nämä hematopoieettisten vaikutusten tehostuminen johtuu seerumin G-CSF-pitoisuuden noususta IR-hoitoa saaneissa ryhmissä. Histopatologisessa arvioinnissa havaittiin suoliston toksisuuden merkittävää paranemista suurilla IR-annoksilla ja L-glutamiiniryhmässä. Todisteet osoittavat, että IR:llä on potentiaalia toimia säteilysuojana erityisesti hematopoieettisen järjestelmän elpymisen, tulehdussytokiinien vähentämisen ja suolistotoksisuuden osalta. Indirubiinilla saattaa olla ratkaiseva merkitys, mutta taustalla oleva mekanismi ei ole kovin selvä ja vaatii lisätutkimuksia.

**Tulos**

Indigopuun juuriuute suojaa hematopoieettisia soluja, vähentää kudosvaurioita ja moduloi tulehduksellisia sytokiinejä koko kehon säteilytyksen jälkeen: Onko indirubiinilla merkitystä säteilysuojelussa?

**Esimerkki 1.4562**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, liittyykö imettävien vasikoiden naudan hengitystiesairauden (BRD) onnistunut hoito keuhkojen keskimääräisen valtimopaineen (mPAP) pitkän aikavälin nousuun, ja tutkia veren leukogram-muuttujien ja mPAP:n välisiä yhteyksiä. Red Angus -vasikoiden kohorttia (n = 74) seurattiin syntymästä vieroitukseen 975 metrin korkeudessa. Vasikat vieroitettiin 172 ± 14 vuorokauden kuluttua, jolloin niiden mPAP mitattiin ja kokoveri otettiin. Näytteitä otettiin 30 vasikasta, jotka oli hoidettu BRD:n vuoksi (34-45 päivää aikaisemmin), ja 30 vasikasta, jotka eivät olleet tarvinneet BRD:n vuoksi hoitoa. BRD-hoidolla ei ollut vaikutusta mPAP:hen (P = 0,37). Keskimääräinen mPAP oli 48 ± 8 mmHg (± SD), ja sen minimi oli 34 mmHg ja maksimi 69 mmHg. Vieroituspainolla ja sukupuolella oli taipumus olla yhteydessä mPAP:hen, mutta ne selittivät vain 5 % mPAP:n vaihtelusta (P = 0,08; Adj. r 2 = 0,05). Fibrinogeeni (P = 0,008) ja absoluuttinen lymfosyyttimäärä (P = 0,06) olivat negatiivisesti yhteydessä mPAP:hen, kun taas absoluuttinen monosyyttimäärä oli positiivisesti yhteydessä mPAP:hen (P = 0,01). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että vieroitusta edeltävä BRD-hoito ei lisää vasikoiden vieroituksen jälkeistä riskiä sairastua kongestiiviseen oikean sydämen vajaatoimintaan. Lisäksi immuunijärjestelmän ja akuutin faasin vastejärjestelmän komponenteilla voi olla merkitystä keuhkoverenpainetaudin kehittymisessä ja etenemisessä.

**Tulos**

Imevien Red Angus -vasikoiden menestyksekäs hoito nautojen hengitystiesairauden vuoksi ei liity lisääntyneisiin keskimääräisiin keuhkovaltimopaineisiin vieroitusvaiheessa.

**Esimerkki 1.4563**

TAUSTAA-HIV-1-infektoituneet mononukleaariset fagosyytit vapauttavat liukoisia tekijöitä, jotka vaikuttavat kudoksen homeostaasiin. HIV-1 voi aiheuttaa metabolisen enkefalopatian, johon liittyy hermoston toimintahäiriöitä ja apoptoosia. Hiljattain raportoimme, että HIV-1 tehostaa bioaktiivisen katekpsiini B:n ilmentymistä ja eritystä monosyyttiperäisissä makrofageissa, mikä viime kädessä edistää neuronien apoptoosia. Tässä tutkimuksessa pyydämme, reagoivatko mikrogliat HIV-infektioon samalla tavalla muuttamalla katekpsiini B:n ilmentymistä, eritystä ja neurotoksista potentiaalia sekä näiden havaintojen merkitystä in vivo. MENETELMÄT-HIV-ADA-infektoitujen ihmisen primaaristen mikroglioiden ja CHME-5:n osalta arvioitiin katekpsiini B:n, sen estäjien, kystatiinien B ja C, ilmentymistä ja aktiivisuutta sekä näihin muutoksiin liittyvää neurotoksisuutta. Ihmisen primaariset hermosolut altistettiin HIV-infektoitujen ja infektoimattomien mikroglioiden supernatanteille kateksiini B:n estäjien läsnä ollessa, ja apoptoosi arvioitiin TUNEL-menetelmällä. Kathepsiini B:n mikroglia-ekspressio validoitiin HIVE-potilaiden aivokudoksessa. mikroglia eritti merkittävästi suurempia määriä kathepsiini B:tä, kystatiini B:tä ja kystatiini C:tä kuin infektoitumattomat solut. Lisääntynyttä apoptoosia havaittiin neuroneissa, jotka altistuivat HIV-1-infektoitujen mikroglioiden supernatantille 12. päivänä infektion jälkeen. Katekpsiini B:n estäjä CA-074 ja katekpsiini B -vasta-aine estivät neuronien apoptoosin. HIVE-aivoissa havaittiin lisääntynyttä mikroglioista peräisin olevaa kathepsiini B:tä, kystatiini B:tä ja kystatiini C:tä sekä kaspaasi-3+-neuroneja verrattuna kontrolleihin. JOHTOPÄÄTÖKSET-Tuloksemme viittaavat siihen, että HIV-1:n aiheuttama katekpsiini B:n tuotanto mikroglioissa edistää hermosolujen apoptoosia ja voi olla tärkeä tekijä HIVE:hen liittyvässä hermosolukuolemassa. Ihmisen primaaristen hermosolujen ja mikroglian eristäminen ja viljely - Ihmisen primaariset hermosolut ja mikroglia saatiin Temple Universityn Comprehensive NeuroAIDS Centeristä. Sikiön aivokudos (raskausikä 16-18 viikkoa) saatiin valinnaisista aborttimenettelyistä, jotka suoritettiin täysin National Institutes of Healthin ja Temple Universityn eettisten ohjeiden mukaisesti. Kudos pestiin kylmällä Hanksin tasapainotetulla suolaliuoksella (HBSS) ja aivokalvot ja verisuonet poistettiin aiemmin kuvatulla tavalla [Huang et al, 2011; Ghorpade et al, 1998]. Mikrogliaa varten aivokudosta täydennettiin Ca 2+ - ja Mg 2+ -pitoisuudella, minkä jälkeen se sulatettiin 0,25-prosenttisella trypsiinillä (Sigma) 30 minuutin ajan 37 °C:ssa. Trypsiini neutraloitiin naudan sikiöseerumilla (FBS), ja kudos dissosioitiin edelleen, jotta saatiin yksittäissolususpensioita. Soluja kasvatettiin DMEM:ssä (Sigma), jota täydennettiin seoksella, joka sisälsi 10 % lämpöinaktivoitua FBS:ää, 1 000 U puhdistettua rekombinantti-ihmisen makrofagikolonioita stimuloivaa tekijää (MCSF) millilitrassa, penisilliiniä ja streptomysiiniä (50 mg/ml) ja 100 mg/ml neomysiiniä. Sekaviljelmää pidettiin 5 %:n CO 2 -pitoisessa tilassa 7 päivän ajan, ja väliaine vaihdettiin kokonaan solujätteen poistamiseksi. Jatketussa inkubaatiossa vapautuneet mikrogliasolut kerättiin ja puhdistettiin preferentiaalisen adheesion avulla. Mikrogliasolut kylvettiin tarttuvaksi monokerrokseksi tiheydellä 3 × 10 6 solua/kuoppa 6 kuopan levyyn, ja kelluvat solut poistettiin 4 tunnin kuluttua. Neuronien osalta HBSS:ssä olevaa kudosta sulatettiin papaiinilla (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 30 minuutin ajan 37 °C:ssa. Kudos dissosioitiin sen jälkeen yksittäissolususpensioiden saamiseksi toistuvalla pipetoinnilla pienikokoisilla, tulella kiillotetuilla lasisilla Pasteur-pipeteillä. Solut istutettiin poly-D-lysiinipinnoitetuille maljoille tiheydellä ~ 1,8 × 10 6 solua/60 mm:n malja neurobasaaliseen väliaineeseen, jossa oli B27-lisäainetta, hevosseerumia ja gentamysiiniä (Invitrogen). Kun soluja oli kiinnittynyt 2 tuntia, väliaine vaihdettiin tuoreeseen täydelliseen neurobasaaliseen väliaineeseen. Kaksikymmentäneljä tuntia myöhemmin viljelmät korvattiin neurobasaalisella medialla ilman hevosseerumia. Neljä päivää myöhemmin neljäsosa elatusaineesta poistettiin ja korvattiin neurobasaalisella elatusaineella, jota oli täydennetty fluorodeoksiuridiinilla (FDU) ja uridiinilla. FDU-käsittelyn jälkeen neuroneja kasvatettiin neurobasaalisessa väliaineessa, jossa oli Glutamax- ja B27-lisäainetta. Puolet väliaineen tilavuudesta vaihdettiin 48 tunnin välein. Solutyyppispesifisten viljelmien puhtaus arvioitiin solutyyppispesifisten merkkiaineiden immunomerkinnällä, mukaan lukien Iba-1 mikroglialle, GFAP astrosyytille ja MAP2, neurofilamentti ja synaptofysiini neuroneille. CHME-5-mikroglia-Mikrogliasolulinja CHME-5 saatiin ystävällisesti tohtori Randal Davisilta Oklahoman osavaltion yliopistosta. Se on alun perin saatu ihmisen sikiön mikroglioista (Peudenier ym. 1991), jotka on transfektoitu SV-40-viruksen T-antigeenillä (Janabi ym. 1995). Soluja kasvatettiin 70 prosentin konfluenssiin Dulbecco's modified Eagle's mediumissa (DMEM) (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO), jota täydennettiin 5 prosentilla inaktivoidulla Zenón et al.

**Tulos**

HIV-infektoitunut mikroglia välittää kateksiini B:n aiheuttamaa neurotoksisuutta.

**Esimerkki 1.4564**

Lohen tarttuvan anemian viruksen (ISAV) erittäin polymorfisen alueen (HPR) deletoituminen hemagglutiniini-esteraasivarren (HE) lähellä kalvodomeenia vaikuttaa viruksen fuusioon. Epäillään, että myös siihen liittyvän fuusio- (F) proteiinin valikoiduilla mutaatioilla voi olla merkitystä fuusioaktiivisuuden säätelyssä. ISAV:n fuusion taustalla vaikuttavien mekanismien ymmärtämiseksi paremmin luotiin useita mutatoituja F-proteiineja skotlantilaisesta Nevis- ja norjalaisesta SK779/06 HPR0-viruksesta. Yhteistransfektio HE:tä ja F:ää koodaavien konstruktioiden kanssa suoritettiin, fuusioaktiivisuus arvioitiin sisällön sekoitusmäärityksellä ja proteolyyttisen pilkkoutumisen aste western blotilla. Nevis F:ssä tehdyt korvaukset osoittivat, että K276 oli proteiinin todennäköisin pilkkoutumiskohta. Lisäksi aminohappojen substituutiot kolmessa kohdassa ja kaksi insertiota, kaikki hieman K276:n yläpuolella, lisäsivät fuusioaktiivisuutta. Yhteisekspressio HE:n kanssa, jossa on täyspitkä HPR, tuotti korkean fuusioaktiivisuuden, kun käytettiin trypsiiniä ja matalaa pH:ta. Vertailun vuoksi voidaan todeta, että normaaleissa viljelyolosuhteissa ryhmät, jotka sisälsivät mutaatioita sisältävää HE:tä, jossa oli HPR:n deleetio, pystyivät tuottamaan kohtalaisia fuusiotasoja, kun taas ryhmät, joissa oli täyspitkä HPR:ää sisältävä HE, eivät kyenneet indusoimaan fuusiota. Tämä viittasi siihen, että HPR:n pituus voi vaikuttaa siihen, miten HE pohjustaa F-proteiinin ja edistää fuusion aktivoitumista ubiikitisen isäntäproteaasin avulla ja/tai helpottaa myöhempiä pilkkoutumisen jälkeisiä uudelleenfoldausvaiheita. Myös muissa ortomyxoviruksissa ja paramyxoviruksissa on raportoitu fuusioaktiivisuuden vaihtelua pintaglykoproteiineihin kertyneiden mutaatioiden kautta. Tämä voi osaltaan selittää HPR0- ja HPR-delegoitujen ISAV-genotyyppien erilaisen virulenssin ja kudostrooppisuuden.

**Tulos**

Lohen tarttuvan anemiaviruksen HPR0-genotyypin hemagglutiniini-esteraasin ja fuusioproteiinin kaksoismutaatiotapahtumat edistävät viruksen fuusioitumista ja aktivoitumista kaikkialla esiintyvän isäntäproteaasin avulla.

**Esimerkki 1.4565**

Hiiren hepatiittivirusten MHV-JHM ja MHV-A59 rakenteellisia ja solunsisäisiä proteiineja tutkittiin tryptisen peptidikartoituksen avulla. Tulokset osoittivat, että virionit sisälsivät kolme erillistä proteiinia: E2-kompleksin kaksi toisiinsa liittyvää ketjua, nukleokapsidiproteiinin ja heterogeenisen E1-kompleksin. Infektoituneet solut syntetisoivat viisi erillistä virusspesifistä proteiinia. Kolme viidestä solunsisäisestä proteiinista sisälsi tryptisiä peptidejä, joilla oli samanlaisia ominaisuuksia kuin kolmella rakenneproteiinilla. Proteiinien evoluutiota kuvaavia malleja ehdotetaan. Vaikka MHV-JttM:n ja MHV-A59:n patogeeniset ominaisuudet eroavat suuresti toisistaan, näiden MHV:n strMns:ien vastaavien proteiinien tryptiset peptidikartat olivat huomattavan samanlaisia. 334 C.W. BOND, K. A~VD~,~SON ja J. L. LEIBOWITZ: ainakin seitsemän virusspesifistä RNA-lajia, jotka toimivat mRNA:na (12, 13, 20, 22) . Viisi näistä seitsemästä mRNA:sta on käännetty in vitro ja koodaustunnukset on tehty (13, 20) . MHV-JHM:n, MHV-A59:n tai MHV-3:n infektoimista soluista on tunnistettu viidestä yhdeksään virusspesifistä proteiinia (1, 3, 5, 18, 21) . Virusspesifiset proteiinit tunnistettiin vertaamalla infektoitujen ja mock-infektoitujen solulysaattien immunoprecipitaatteja puhdistettuihin virioneihin SDS-polyakryyliamidigeelielektroforeesilla (SDS-PAGE). STURMAN (26) ehdotti mallia MHV-A59:n rakenteelle. Siinä kuvattiin kolme rakenneproteiinia; nukleokapsidin fosfoproteiini (N), transmembraaninen gtykoproteiini (El) ja peplomerie-glykoproteiinikompleksi (E 2), joka koostuu kahdesta toisiinsa liittyvästä proteiinista. SIDDELL (19) analysoi MHV-JHYI:n rakenteellisia ja solunsisäisiä proteiineja ssS-metioniinilla leimattujen proteiinien tryptisen peptidikartoituksen avulla. Tulokset osoittivat, että infektoituneet solut syntetisoivat akuutin infektion aikana kuusi erillistä virusspesifistä proteiinia. Virushiukkaset sisälsivät näistä proteiineista neljä. WEiss ja LEIBOWITZ (31) osoittivat molekyylihybridisaation avulla, että MHV-kantojen JHM ja A59 genomit ovat sekvenssiltään läheistä sukua. MHV-JHM:n ja MHV-A 59:n proteiinien molekyylipainot ovat SDS-PAGE:lla mitattuna samankaltaiset (2, 3), mutta näiden kahden viruksen patogeeniset ominaisuudet eroavat toisistaan silmiinpistävän paljon (15, 17). Tässä tiedonannossa esitämme MHV-JHM- ja MHV-A59-proteiinien tryptiset peptidikartat.

**Tulos**

Archives of Virology Protein Synthesis in Cells Infected by Murine Hepatitis Viruses JHM and A 59: Tryptie Peptide Analysis (proteiinisynteesi hiiren hepatiittivirusten tartuttamissa soluissa)

**Esimerkki 1.4566**

Peking, Kiina vuosina 2015-2017. Nenänielun pyyhkäisynäytteet ja yskökset kerättiin 30:stä vartiointisairaalasta Pekingissä, ja niille tehtiin EV- ja EV-D68-näytteet reaaliaikaisella PCR:llä. EV-D68-positiivisten tapausten VP1-geenialuetta ja täydellisiä genomisekvenssejä analysoitiin. 21816 ARTI-tapauksesta 619 (2,84 %) oli EV-positiivisia ja 42 tapausta oli EV-D68-positiivisia. EV-D68:n toteamisprosentti oli 0 (0/6644) vuonna 2015, 0,53 % (40/7522) vuonna 2016 ja 0,03 % (2/7650) vuonna 2017. EV-D68-tartuntojen kaksi huippua esiintyi loppukesällä ja alkutalvella. Kymmenessä tapauksessa (23,81 %) todettiin ylähengitystieinfektio ja 32 tapauksessa (76,19 %) keuhkokuume, joista kolmessa oli vakava keuhkokuume. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että Kiinassa oli vuosina 2016-2017 liikkeellä 15 EV-D68:n D3-alaluokan kantaa ja 27 B3-alaluokan kantaa. D1- ja D3-alaluokkien välillä tunnistettiin yhteensä 52 aminohappopolymorfismia. Nämä tiedot viittaavat siihen, että EV-D68:n esiintyminen lisääntyi Pekingissä vuonna 2016, uusi alaklaadi D3 syntyi vuonna 2016 ja kiertoi yhdessä alaklaadin B3 kanssa vuosina 2016-2017. Enterovirukset (EV) ovat pieniä, kuorettomia viruksia, joilla on yksijuosteinen, positiivisen entsyymin omaava RNA ja jotka kuuluvat Picornaviridae-heimoon 1,2 . Enterovirusten pituus on noin 7,5 kilobaasia, ja ne jaetaan 15 lajiin (EV-A-L ja rinovirus A-C) 3-6 . Seitsemän lajia, mukaan lukien EV-A-D ja rinovirus (RV) A-C, ovat aiheuttaneet monenlaisia sairauksia ihmisillä 7,8 . Enterovirus D68 (EV-D68), joka kuuluu lajiin EV-D, tunnistettiin ensimmäisen kerran keuhkoputkentulehduksessa ja keuhkokuumeessa Kaliforniassa vuonna 1962 9 . EV-D68-infektioita on raportoitu harvoin ennen maailmanlaajuisia taudinpurkauksia 10-18 . Yhdysvalloissa raportoitiin valtakunnallisesta EV-D68-epidemiasta, johon liittyi vakava hengitystieinfektio elokuun puolivälistä 2014 tammikuun 15. päivään 2015, ja 1 153 tapausta vahvistettiin, ja potilaiden kliiniset ominaisuudet muistuttivat pääasiassa keuhkokuumetta, johon liittyi vakava hengenahdistusoireyhtymä tämän epidemian aikana 19 . Kiinassa raportoitiin EV-D68:n sporadisia tapauksia vuosina 2006-2014 13,20-23 . Samankaltaisia tuloksia saatiin, kun vain muutamilla potilailla todettiin EV-D68-infektioita seurannan aikana Yhdysvalloissa 24 ja Kiinassa 21 vuonna 2015. Vuonna 2016 EV-D68-infektiot kuitenkin lisääntyivät Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa, kuten Alankomaissa, Ranskassa, Ruotsissa ja Yhdysvalloissa 24-27 . Lisäksi satunnaisia tapauksia on raportoitu Hongkongissa, Italiassa, Saksassa, Portugalissa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuonna 2016 28, 29 . Aikaisempi fylogeneettinen analyysi osoitti, että vuosina 1961-2013 maailmanlaajuisesti kiertäneet EV-D68-kannat jakautuivat kolmeen kladiin (kladit A-C) tai linjaan (linjat 1-3) 10,11,29-31 . Tutkimuksen syventyessä EV-D68:n kladit tarkentuivat edelleen. Yhdysvalloissa vuonna 2014 puhjenneen taudinpurkauksen jälkeen EV-D68 ryhmiteltiin neljään kladiin ja viiteen alaklaadiin, mukaan lukien kladi A, kladi B (alaklaadit B1-B3), kladi C ja kladi D (alaklaadit D1-D2) 32,33 . Aliklaadit B1 ja B3, jotka ovat tärkeimmät aliklaadit, levisi ympäri maailmaa vuonna 2014 ja vuonna 2016. Lisätäksemme tietoisuutta tästä EV-D68-infektioiden noususta teimme EV-D68-valvontatutkimuksen Pekingin hengitystievirusten seurantajärjestelmästä (RVSS) saaduista ARTI-tapauksista ja analysoimme EV-D68-infektioiden epidemiologisia ja kliinisiä ominaisuuksia Pekingissä vuosina 2015-2017. Tulokset RVSS:stä kerättiin yhteensä 21 816 ARTI-tapausta tammikuusta 2015 joulukuuhun 2017. Niiden mediaani-ikä oli 36 vuotta (vaihteluväli: 1 päivä - 101 vuotta). 21 816 tapauksesta 619 (2,84 %) oli enteroviruspositiivisia ja 42 (0,19 %) EV-D68-positiivisia. 619:stä enteroviruspositiivisesta tapauksesta onnistuttiin monistamaan 359 tapausta, joista 326 kuului EV-A-D-viruksiin, 26 tapausta RV-A- ja 7 tapausta RV-C-viruksiin eikä yhtään tapausta RV-B-viruksiin. EV-A-D-luokkiin kuuluvista 326 tapauksesta genotyypiksi määritettiin 30 serotyyppiä, joista 9 kuului EV-A:han, 16 EV-B:hen, 4 EV-C:hen ja 1 EV-D:hen, ja hallitsevia serotyyppejä olivat CVA6, EV-D68, CVA4, CVA2, CVA10, CVA5 ja CVA12, joiden osuudet olivat 16,27 %, 12,88 %, 11,83 %, 11,54 %, 8,28 %, 5,62 % ja 5,03 % (kuva 1). Yhtään näytettä, joissa EV-D68 oli saanut samanaikaisen tartunnan muiden enterovirusten kanssa, ei löydetty. EV-D68:n vuotuiset toteamisprosentit olivat 0 (0/6, 644) vuonna 2015, 0,53 % (40/7, 522) vuonna 2016 ja 0,03 % (2/7, 650) vuonna 2017 (taulukko 1) . Kaksikymmentä tapausta oli alle 18-vuotiaita, 15 oli 18-60-vuotiaita ja 7 yli 60-vuotiaita. EV-D68-positiivisten tapausten määrässä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa eri ikäryhmissä vuonna 2016 (P = 0,062). Tilastollinen analyysi. EV-D68-positiivisten tapausten erot eri ikäryhmien välillä tehtiin khiin neliö -testillä. EV-D68:n eri alaluokkien osuuksien vertailu eri ikäryhmissä suoritettiin käyttäen Fisherin tarkkaa testiä. Hengitystiesairauksien vertailu EV-D68:n eri alaluokkien mukaan suoritettiin käyttäen Fisherin tarkkaa testiä. Kaksipuolinen P-arvo alle 0,05 katsottiin tilastollisesti merkitseväksi. Kaikki analyysit tehtiin SPSS-ohjelmiston versiolla 17.0.

**Tulos**

Enterovirus D68:n yleistyminen ja uuden alaluokan D3 ja alaluokan B3 leviäminen Pekingissä AVOIMENA.

**Esimerkki 1.4567**

Useimpien Paramyxovirinae-heimon fosfoproteiinigeeni (P) koodaa useita proteiineja päällekkäisissä kehyksissä: P ja V, joilla on yhteinen N-terminaali (PNT), ja C, joka on päällekkäinen PNT:n kanssa. Päällekkäiset geenit ovat erityisen kiinnostavia, koska ne koodaavat de novo syntyneitä proteiineja, joista joillakin on tuntemattomia rakenteellisia poimuja, mikä kyseenalaistaa käsityksen, jonka mukaan luonto käyttää vain rajallista, hyvin kartoitettua poimuavaruuden aluetta. C-proteiinit ryhmittyvät kolmeen ryhmään, joihin kuuluvat tuhkarokko-, Nipah- ja Sendai-virus. Ennustimme, että kaikilla C-proteiineilla on samanlainen organisaatio: vaihteleva, epäjärjestyksessä oleva N-terminaali ja konservoitunut, a-helikaalinen C-terminus. Vahvistimme tämän ennustetun organisaation biofysikaalisesti karakterisoimalla Tupaia-paramyxoviruksen (tuhkarokkoryhmä) ja ihmisen parainfluenssavirus 1:n (Sendai-ryhmä) rekombinanttisia C-proteiineja. Havaitsimme myös, että tuhkarokko- ja Nipah-ryhmän C:llä on tilastollisesti merkittävää sekvenssiyhtäläisyyttä, mikä viittaa yhteiseen alkuperään. Vaikka Sendai-ryhmän C:llä ei ole sekvenssiyhtäläisyyksiä näiden kanssa, arvelemme, että niillä on myös yhteinen alkuperä, kun otetaan huomioon niiden samankaltainen genominen sijainti ja rakenteellinen organisaatio. Koska C ei ole välttämätön viruksen replikaatiolle, toisin kuin PNT, oletamme, että C on saattanut syntyä de novo painamalla PNT:n päälle Paramyxovirinae-heimon esi-isässä. Mielenkiintoista on, että tuhkarokkoviruksessa ja Nipah-viruksessa PNT koodaa STAT1-sitoutumiskohtia, jotka ovat päällekkäin C:n C-terminaalin eri alueiden kanssa, mikä osoittaa, että ne ovat todennäköisesti syntyneet toisistaan riippumatta. Tämä järjestely, jossa sama geneettinen alue koodaa samanaikaisesti ratkaisevan tärkeää toiminnallista motiivia (STAT1-sitoutumiskohtaa) ja erittäin rajoitettua aluetta (C:n C-terminaalia), vaikuttaa paradoksaaliselta, koska sen pitäisi vähentää huomattavasti viruksen sopeutumiskykyä. Se, että se on syntynyt kahdesti, viittaa siihen, että sen vastapainona on oltava evolutiivinen etu, joka saattaa johtua mutaatioille alttiin geneettisen alueen koon pienenemisestä. Lainaus: "Se on yksi niistä, jotka eivät voi olla vaarallisia... Lo MK, Søgaard TM, Karlin DG (2014) Evolution and Structural Organization of the C Proteins of Paramyxovirinae. PLoS ONE 9(2): e90003.

**Tulos**

Paramyxovirinae-heimon C-proteiinien evoluutio ja rakenteellinen järjestäytyminen

**Esimerkki 1.4568**

Vibrio cholerae -bakteerista peräisin oleva koleratoksiini (CT) aiheuttaa suurimman osan koleran aiheuttamista ripulitaudin oireista. CT on heteroheksameerinen proteiinikompleksi, jossa on 240-residueinen A-alayksikkö ja pentameerinen B-alayksikkö, joka koostuu identtisistä 103-residueisista B-polypeptideistä. A-alayksikkö pilkkoutuu proteolyyttisesti disulfidisidoksisen silmukan sisällä A1- ja A2-fragmenttien muodostamiseksi. Villityypin (wt) CT:n B-alayksikkö sitoo 5 solupinnan gangliosidi GM 1 (GM 1 ) -molekyyliä, ja toksiini-GM 1 -kompleksi kulkee plasmakalvolta (PM) retrogradisesti endosomien ja Golgin laitteiston kautta endoplasmaverkostoon (ER). ER:stä entsymaattinen A1-fragmentti siirtyy retrotranslokaation kautta sytosoliin aiheuttaakseen taudin. GM 1:n klusteroituminen monivalenttisen toksiinin sitoutuessa voi muuttaa solukalvojen rakennetta tavalla, joka voi auttaa toksiinin ottoa ja retrogradista kulkeutumista. Olemme kuitenkin hiljattain havainneet, että CT voi kulkeutua PM:stä ER:ään hyödyntämällä endogeenista glykosfingolipidireittiä (A. A. Wolf ym., Infect. Immun. 76:1476 -1484, 2008, ja D. J. F. Chinnapen ym., Dev. Cell 23:573-586, 2012) , mikä viittaa siihen, että moniarvoinen sitoutuminen GM 1:een on tarpeetonta. Tässä testasimme virallisesti tätä ajatusta luomalla homogeenisia kimeerisiä holotoksiineja, joilla on määritelty määrä natiivin GM 1:n sitoutumiskohtia nollasta (ei-sitova) viiteen (villi tyyppi). Havaitsimme, että yksi ainoa GM 1:n sitoutumiskohta riittää holotoksiinin aktiivisuuteen. Näin ollen solukalvojen uudelleenmuokkaus mekanismeilla, joihin liittyy toksiinin moniarvoinen sitoutuminen GM 1 -reseptoreihin, ei ole välttämätöntä CT:n toksisuuden kannalta. Testasimme tätä ajatusta suoraan käyttämällä puhdistettuja CT:n variantteja, joissa on nollasta viiteen toimivaa reseptorin sitoutumiskohtaa (BS). Yksi BS mahdollisti CT:n myrkyttämisen soluihin, mikä tukee johtopäätöstä, että CT voi päästä soluihin käyttämällä endogeenista lipidien lajittelureittiä. Vaikka moniarvoinen reseptorisitoutuminen ei ole välttämätöntä, se lisää CT:n toksisuutta. Nämä havainnot viittaavat siihen, että korkeamman reseptoriin sitoutumisen aviditeetin saavuttaminen tai membraanin dynamiikkaan vaikuttaminen lipidiklusteroinnin ja membraanin uudelleenmuotoilun avulla voivat olla liikkeellepanevia voimia sellaisten AB 5 -alayksikön toksiinien evoluutiossa, jotka voivat sitoutua moniarvoisesti solukalvon lipidireseptoreihin. Siteeraus Jobling MG, Yang Z, Kam WR, Lencer WI, Holmes RK. 2012. Yksittäinen natiivi gangliosidi GM 1 -sidontakohta riittää, jotta koleratoksiini voi sitoutua soluihin ja suorittaa myrkytysreitin loppuun. mBio 3(6):e00401-12.

**Tulos**

Yksittäinen natiivi gangliosidi GM 1 -sidontapaikka riittää, jotta koleratoksiini voi sitoutua soluihin ja saattaa myrkytysreitin päätökseen.

**Esimerkki 1.4569**

Lipopolysakkaridit, Escherichia coli -bakteerin ulkokalvon tärkeimmät molekyylit, vaikuttavat bakteerien käyttäytymiseen, mukaan lukien ulkokalvon läpäisevyys, mutta sen vaikutusta E. coli -bakteerin lykopeenituotantoon ei ole koskaan raportoitu. Tässä tutkimuksessa tutkittiin rakenteeltaan erilaisten lipopolysakkaridien vaikutuksia lykopeenin biosynteesiin. Ensinnäkin heterogeenista crtEBI-operonia yliekspressoitiin kymmenessä E. coli W3110:n LPS-mutantti-kannassa (ΔwaaC, ΔwaaF, ΔwaaY, ΔwaaG, ΔwaaR, ΔwaaO, ΔwaaU, ΔwaaP, ΔwaaY ja ΔwaaB) ja niiden kykyä tuottaa lykopeenia verrattiin. ΔwaaC/pWSK29-crtEBI, ΔwaaF/pWSK29-crtEBI ja ΔwaaY/pWSK29-crtEBI tuottivat vastaavasti 4,19, 4,20 ja 3,81 mg/g lykopeenia, kun taas kontrolli W3110/pWSK29-crtEBI tuotti 3,71 mg/g lykopeenia; muut kannat tuottivat vähemmän lykopeenia kuin kontrolli. Lykopeenituotannon tehostamiseksi geenit dxr, dxr, ispA ja idi yliekspressoitiin ΔwaaC/pWSK29-crtEBI:ssä, ΔwaaF/pWSK29-crtEBI:ssä yksittäin tai yhdessä, ja kunkin kannan lykopeenituotanto analysoitiin. Enimmäistuotos 5,39 mg/g saavutettiin ΔwaaC/pWSK29-crtEBI-SRA:ssa, mikä on 142 % korkeampi kuin W3110/pWSK29-crtEBI:ssä. Tulokset osoittavat, että lipopolysakkaridin pituus vaikuttaa lykopeenin biosynteesiin E. coli -bakteerissa, ja lyhyempi lipopolysakkaridi ja korkeampi ulkokalvon läpäisevyys saattavat olla hyödyksi lykopeenin biosynteesille.

**Tulos**

Lipopolysakkaridirakenteen vaikutukset Escherichia coli -bakteerin lykopeenituotantoon

**Esimerkki 1.4570**

Isäntien väliset erot, jotka johtuvat immuunijärjestelmän geneettisestä vaihtelusta tai lääkehoidon heterogeenisuudesta, voivat vaikuttaa isännän sisäiseen patogeenien evoluutioon. Geneettiset assosiaatiotutkimukset voivat mahdollisesti tunnistaa tällaisia vuorovaikutussuhteita. Isäntien ja taudinaiheuttajien laaja ja korreloiva geneettinen populaatiorakenne aiheuttaa kuitenkin huomattavan riskin sekoittaa analyysit. Lisäksi vuorovaikutusskannauksen aiheuttama moninkertainen testausrasite voi mahdollisesti rajoittaa tehoa. Esittelemme Bayesin lähestymistavan isännän vaikutusten havaitsemiseksi patogeenien evoluutioon, jossa hyödynnetään laajoja patogeenien monimuotoisuutta koskevia olemassa olevia tietokokonaisuuksia tehon parantamiseksi ja kerrostuneisuuden hallitsemiseksi. Lähestymistapa mallintaa keskeisiä prosesseja, kuten rekombinaatiota ja valikoitumista, ja tunnistaa patogeenin genomin alueet, joihin isäntätekijät vaikuttavat. Simulaatiot ja empiirinen analyysi HIV-1:n genomiin kohdistuvasta lääkkeiden aiheuttamasta valinnasta osoittavat, että menetelmä palauttaa tunnetut assosiaatiot ja että sen tarkkuus- ja palautusominaisuudet ovat muita lähestymistapoja paremmat. Rakennamme korkean resoluution kartan HLA-indusoidusta valinnasta HIV-1-genomissa ja tunnistamme uusia epitooppi-alleeliyhdistelmiä.

**Tulos**

Isännän sisäisen patogeenien evoluution taustatekijöiden kartoittaminen massiivisten tietokokonaisuuksien avulla.

**Esimerkki 1.4571**

Tässä artikkelissa esitellään kahden eukaryoottisen genomisen ribosomaalisen alueen, ITS1:n ja ITS2:n, suorituskykyä aerosolinäytteiden sienidiversiteetin kuvaamisessa amplikonipohjaisen korkean läpimenon sekvensoinnin (HTS) avulla. Ilmanäytteitä kerättiin kompostointipaikoilta, biometaanikäsittelylaitoksilta ja maitotiloilta, joihin kaikkiin sienet vaikuttavat. Amplikonipohjainen HTS-menetelmä on kohteen rikastusmenetelmä, joka perustuu tietyn kohteen monistamiseen tietyillä alukkeilla ennen sekvensointia. Näin ollen tulokset ovat hyvin riippuvaisia monistuksen laadusta. Tästä syystä tämän artikkelin kirjoittajat käyttivät shotgun-metagenomista lähestymistapaa verratakseen sen tuloksia amplikonipohjaiseen menetelmään. Haulikkometagenomiikka ei nimittäin perustu mihinkään monistukseen ennen sekvensointia, koska kaikki geenit sekvensoidaan ilman tiettyä kohdetta. Lisäksi analyyseihin lisättiin viljelymenetelmiä biometaanisaation ja maitotilojen näytteissä, jotta niiden osuus aerosolien sienidiversiteetistä voitaisiin validoida. Saadut tulokset osoittavat yksiselitteisesti ITS1:n olevan ITS2:ta parempi rikkauden ja taksonomisen kattavuuden suhteen. Erotteleva runsausanalyysi osoitti, että jotkin taksonit havaittiin yksinomaan ITS2:lla ja päinvastoin ITS1:llä. Haulikkometagenominen lähestymistapa osoitti kuitenkin taksonomisen profiilin muistuttavan enemmän ITS1:tä kuin ITS2:ta. Näiden tulosten perusteella kumpikaan arvioiduista viivakoodeista ei ole täydellinen erottamaan kaikkia lajeja. Molempien viivakoodien käyttö antaa laajemman kuvan aerosolien sienipopulaatiosta. Tämänhetkisen tietämyksen perusteella kirjoittajat kuitenkin suosittelevat voimakkaasti ITS1:n käyttämistä universaalina sieni-viivakoodina nopeissa yleisissä monimuotoisuusanalyyseissä ja silloin, kun taloudelliset resurssit ovat rajalliset, pääasiassa sen kyvyn vuoksi tallentaa taksonomisia profiileja, jotka ovat samanlaisia kuin haulikkoammunnan metagenomiikan avulla saadut profiilit. Viljelmien vertailu amplikonipohjaiseen sekvensointiin osoitti molempien lähestymistapojen täydentävyyden runsaimpien taksonien kuvaamisessa.

**Tulos**

Jakelu Creative Commons CC-BY 4.0 Vertailu ITS1:n ja ITS2:n suorituskyvystä viivakoodeina bioaerosolien amplikonipohjaisessa sekvensoinnissa.

**Esimerkki 1.4572**

Vastasyntyneiden sepsis on tautiprosessi, joka edustaa systeemistä reaktiota verenkiertoon 28 ensimmäisen elinpäivän aikana päässeisiin bakteereihin. Sepsiksen esiintyvyys on suurempi miespuolisilla vauvoilla kuin naispuolisilla, mutta sen tarkkaa syytä ei tunneta. Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasi (G6PD) on pentoosifosfaattiradan entsyymi, joka johtaa NADPH:n tuotantoon. NADPH:ta tarvitaan veren valkosolujen (WBC) hengitysreaktiossa mikro-organismien tuhoamiseksi. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida G6PD:n puutteen esiintyvyyttä sepsistä sairastavilla vastasyntyneillä. Aineisto ja menetelmät. Tämä tutkimus tehtiin 76 vastasyntyneelle, joilla oli sepsis, ja 1214 normaalille vastasyntyneelle helmikuusta 2012 marraskuuhun 2014 Länsi-Iranissa. G6PD-puutostilanne määritettiin fluoresoivalla pistokokeella. WBC:n määrä ja neutrofiilien prosenttiosuudet mitattiin ja niitä verrattiin potilailla, joilla oli ja joilla ei ollut G6PD-puutosta. Tulokset. G6PD-puutoksen esiintyvyys sepsistä sairastavilla vastasyntyneillä oli merkittävästi suurempi kuin kontrolliryhmässä (p=0.03). G6PD-puutteisilla potilailla WBC:n määrä ja neutrofiilien prosenttiosuudet olivat pienentyneet verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut G6PD-puutetta, mutta ne eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (p=0,77 ja p=0,86). Päätelmät. G6PD-puutos on vastasyntyneiden sepsiksen riskitekijä ja myös peruste sille, että tähän tautiin osallistuu enemmän miehiä. Siksi suositellaan vastasyntyneiden seulontaa tämän häiriön varalta.

**Tulos**

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos miesten vastasyntyneiden sepsiksen riskitekijänä.

**Esimerkki 1.4573**

Tausta Pseudomonas aeruginosa (PA) on tärkein sairaalainfektioita aiheuttava opportunistipatogeeni, ja lisäksi se on pysyvä uhka vakaville kroonisille infektioille kystistä fibroosia tai keuhkoahtaumatautia sairastavilla potilailla. Transmembraaniproteiini CD26, jolla on dipeptidyylipeptidaasi-4 (DPP4) -aktiivisuus, ilmentyy lisääntyneesti tulehtuneessa kudoksessa. Testasimme, johtaako CD26/DPP4-puutos tulehduksen vähenemiseen ja rakenteellisten vaurioiden vähenemiseen PA-infektiossa. Menetelmät CD26/DPP4 +- ja CD26/DPP4 -rotille annettiin intratrakeaalisesti NaCl:ää (kontrollit) tai PA:ta. Kuusi tuntia myöhemmin bakteerien jakautuminen havaittiin in vivo -kuvausjärjestelmällä 200 (IVIS). Keuhkot käsiteltiin molekyylibiologiaa, valo- ja elektronimikroskopiaa varten ja analysoitiin kvalitatiivisesti, kvantitatiivisesti ja stereologisesti. Bakteerien määrä määritettiin homogenisoiduista keuhkoista. Tulokset Suolaliuoksella käsiteltyihin kontrolleihin verrattuna molemmissa infektoituneissa ryhmissä (1) akinaarinen ilmatila kasvoi merkittävästi, (2) alveoliepiteelin tilavuustiheys pieneni merkittävästi, (3) septin paksuus pieneni merkittävästi, (4) yli 40 % alveoliepiteelin pinnasta oli vaurioitunut, ja jopa 36 % epiteelin pinnasta oli turvotuksen peitossa. Infektoituneilla CD26 - rotilla keuhkojen painon lisääntyminen oli huomattavasti vähäisempää, ödeemaisen alveolaarisen ilmatilan osuus oli huomattavasti pienempi ja PA:n väliin jäävän ödeeman osuus väheni merkittävästi. Johtopäätökset CD26/DPP4-puutos vähensi keuhkoödeemaa subletaalisessa PA-infektiossa, mikä viittaa CD26:n rooliin infektion etenemisessä. Osittain voimakas rakenteellinen vaurio saattaa peittää alleen CD26:n mahdolliset muut vaikutukset tulehdusvasteeseen. Kustantajan huomautus Springer Nature pysyy neutraalina julkaistujen karttojen ja institutionaalisten sidonnaisuuksien oikeudellisten väitteiden suhteen.

**Tulos**

Pseudomonas aeruginosa -bakteerin aiheuttama keuhkoinfektio CD26/DPP4-puutteisessa F344-rotan mallissa.

**Esimerkki 1.4574**

Krooninen hepatiitti B -virusinfektio (HBV) on maailmanlaajuisesti merkittävä kansanterveysongelma. Vaikka HBV:n vastaisina aineina on kliinisesti saatavilla viruksen käänteistä transkriptaasia estäviä nukleos(t)ide-analogeja, lääkkeille resistenttien virusten ilmaantuminen korostaa tarvetta uusille HBV:n vastaisille aineille, jotka vaikuttavat muihin kohteisiin. Tässä raportoidaan, että syklosporiini A (CsA) voi estää HBV:n pääsyn viljeltyihin hepatosyytteihin. CsA:n HBV:n vastainen vaikutus oli riippumaton sitoutumisesta syklofiliiniin ja kalsineuriiniin. Pikemminkin HBV-infektion esto korreloi kyvyn estää natriumtaurokolaattia kolotransportoivan polypeptidin (NTCP) kuljetinaktiivisuutta. Havaitsimme myös, että HBV-infektiolle alttiit solut, erilaistuneet HepaRG-solut ja ihmisen primaariset hepatosyytit ekspressoivat NTCP:tä, kun taas ei-alttiit solulinjat eivät. NTCP:hen kohdistuvat yhdisteet pystyivät estämään HBV-infektiota. CsA esti NTCP:n ja suuren kuoriproteiinin sitoutumisen in vitro. CsA-analogien arvioinnissa tunnistettiin yhdiste, jolla oli suurempi HBV:n vastainen teho ja jonka inhiboiva mediaanipitoisuus oli <0,2 lM. Päätelmät: Tämä tutkimus tarjoaa konseptitodisteen uudesta strategiasta, jolla pyritään tunnistamaan HBV:n vastaisia aineita kohdistamalla ne HBV:n reseptoriehdokkaaseen, NTCP:hen, käyttäen CsA:ta rakennealustana. (HEPATOLOGY 2014;59:1726-1737.)

**Tulos**

Syklosporiini A ja sen analogit estävät hepatiitti B -viruksen pääsyä viljeltyihin hepatosyytteihin kohdistamalla kalvokuljettajaan, natriumtaurokolaatti-kotransportoivaan polypeptidiin (NTCP).

**Esimerkki 1.4575**

Pitkän lukukerran sekvensointitekniikat ovat korvaamattomia monimutkaisten RNA-transkriptien arkkitehtuurin määrittämisessä, mutta ne ovat virhealttiita. Genomitietoja varten on kehitetty lukuisia "hybridikorjausalgoritmeja", jotka korjaavat pitkät lukemat hyödyntämällä samasta näytteestä sekvensoitujen lyhyiden lukujen tarkkuutta ja syvyyttä. Nämä algoritmit eivät sovellu monimutkaisempien transkriptiosekvensointidatan korjaamiseen. Olemme luoneet uudenlaisen algoritmin nimeltä TALC (Transcription Aware Long Read Correction), joka mallintaa RNA:n ilmentymisessä ja isoformien edustuksessa tapahtuvia muutoksia painotetussa De-Bruijn-graafissa transkriptomitutkimusten pitkien lukemien korjaamiseksi. Osoitamme, että transkriptiotietoinen korjaus TALC:llä parantaa koko RNA-seq-sovellusten myöhemmän vaiheen tarkkuutta ja on siten välttämätön transkriptomianalyyseissä, joissa käytetään pitkien lukujen tekniikkaa.

**Tulos**

TALC: Transcription Aware Long Read Correction (transkriptiotietoinen pitkän lukemisen korjaus)

**Esimerkki 1.4576**

T. gondii -antigeenejä ilmentävien rekombinantti-virusvektoreiden käyttö on turvallinen ja tehokas tapa saada aikaan immuunivaste loista vastaan ja arvokas väline rokotteiden kehittämiseksi. Olemme aiemmin suojelleet hiiriä toksoplasmoosilta immunisoimalla eläimet T. gondii -organismin SAG1-proteiinia ilmentävällä adenoviruksella (AdSAG1). Etsimme nyt keinoja parantaa rokotusstrategiaa ja tehostaa suojaa. Yksi homologisten rokotusten (saman vektorin peräkkäiset annokset) rajoituksista on vektorin vastaisen immuunivasteen indusoituminen, joka estää solujen transduktion, rajoittaa siirtogeenin ilmentymistä ja näin ollen heikentää rokotuksen kokonaistulosta. Yksi tapa välttää vektorin vastaisen vasteen vaikutukset on käyttää eri viruksia primaari- ja tehosteannoksina (heterologinen rokottaminen). Tätä silmällä pitäen tuotimme muunnetun SAG1:tä koodaavan Vaccinia Virus Ankara -viruksen (MVASAG1), jota testattiin tehosteaineena AdSAG1:llä tehdyn prime-rokotuksen jälkeen. Vaikka kummankin rokotusprotokollan aiheuttaman SAG1-vastaisen immuunivasteen suuruudessa havaittiin vähäisiä eroja, heterologinen immunisointi AdSAG1:llä ja sen jälkeen MVASAG1:llä johti parempaan kykyyn hallita aivokystien muodostumista kroonisen toksoplasmoosin mallissa C57BL/6-hiirillä.

**Tulos**

SAG1:tä ilmentävät vektorit

**Esimerkki 1.4577**

Tyypin I interferonit (IFN-I) ovat laaja sytokiiniperhe, joka on keskeinen osa synnynnäistä immuunivastetta. Näitä proteiineja on jo pitkään arvostettu niiden kriittisen roolin vuoksi virusinfektioiden hillitsemisessä ja virusperäisten immuunivasteiden muokkaamisessa. Viime vuosina on kuitenkin alettu tiedostaa entistä paremmin myös näiden proteiinien immunosuppressiiviset vaikutukset. Vaikka nykyisin on monia terapeuttisia sovelluksia IFN-I-reittien manipuloimiseksi, meillä on vain rajallinen ymmärrys mekanismeista, joilla nämä hoidot todella toimivat. Tässä katsauksessa korostamme IFN-I-signaloinnin monimuotoisuutta ja ajallista vaikutusta, keskustelemme IFN-I:n nykyisistä terapeuttisista käyttötarkoituksista ja tutkimme strategiaa, jossa IFN-I:tä estetään immuunijärjestelmän toimintahäiriöiden lievittämiseksi pysyvissä virusinfektioissa.

**Tulos**

Tyypin I interferonin monimutkaisuuden purkaminen pysyvien virusinfektioiden hoidossa.

**Esimerkki 1.4578**

Astrovirusten evoluutiohistoria käsittää lintujen ja nisäkkäiden astroviruslinjojen muinaisen eron, jota seurasi nisäkkäiden astrovirusten monimuotoistuminen. Jälkimmäiseen prosessiin sisältyi useita lajien välisiä siirtymiä. Havaitsimme, että astrovirusten viimeaikaiseen, mutta ei muinaiseen evoluutioon liittyi nukleotidikoostumuksen ja koodonien käytön vaihtuminen nisäkkäiden kuin ihmisen ja ihmisen/aavilaisten astrovirusten välillä. Virusten ja isäntien fylogeniat, jotka perustuvat koodonien käyttöön, olivat keskenään sopusoinnussa ja vastasivat isäntien evolutiivista syntyjärjestystä. Tämä viimeaikainen muutos synonyymitasolla vaikuttavissa ajavissa voimissa viittaa siihen, että virukset ovat sopeutuneet koodonien käyttöön isäntiensä koodonien käyttöön lajien välisten siirtojen jälkeen. Tämä on ensimmäinen osoitus siitä, että nukleotidikoostumus ja koodonien käyttö ovat aktiivisia liikkeellepanevia voimia virusryhmän viimeaikaisen evoluutiohistorian aikana isäntä-parasiitti-järjestelmässä.

**Tulos**

Isäntään liittyvä nukleotidikoostumus ja koodonien käyttö Astroviridae-heimon viimeaikaisen evoluution liikkeellepanevina voimina.

**Esimerkki 1.4579**

RNA-helikaaseja koodaavat kaikki eukaryoottiset ja prokaryoottiset solut sekä vähemmistö viruksista. RNA-helikaasien aktiivisuus on välttämätöntä solujen ja virusten ilmentymisen kaikissa vaiheissa ja isännän synnynnäisessä vasteessa virusinfektioon. Niiden laaja toimintavalikoima johtuu ATP-riippuvaisesta helikaasidomeenista, joka on yhdistetty liitännäisdomeeneihin, jotka ovat vaihtokelpoisia ja jotka sitoutuvat virusperäisiin ja solujen kofaktoreihin. Käsittelemme tässä tärkeää kysymystä isännän RNA-helikaseista, jotka ovat välttämättömiä viruksen replikaatiolle. Luvussa käsitellään lähestymistapoja kandidaattihelikaasien tunnistamiseen ja karakterisointiin sekä menetelmiä entsyymien spesifisyyden ja toiminnallisen aktiivisuuden biokemiallisten ja biofysikaalisten parametrien määrittämiseksi. Käsitellään solujen RNA-eliksaasiaktiivisuuden ja virioniin assosioituneiden RNA-eliksaasien kontekstia. Menetelmät ja kontrollien valinta edistävät RNA-eliksaasien virologisen laajuuden arviointia eri solulinjoissa ja virusten replikaatiosykleissä.

**Tulos**

Isännän RNA-eliksaasien aktiivisuuden määrittäminen viruksen replikaatiossa

**Esimerkki 1.4580**

PDB-viite: SARS-koronaviruksen pääproteinaasi, 2c3s, 2c3ssf. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) 34 kDa:n suuruisella pääproteinaasilla (M pro ) on tärkeä rooli viruksen elinkaaressa käsittelemällä spesifisesti viruksen polyproteiineja. SARS-CoV:n M pro on näin ollen keskeinen kohde SARS-virusta vastaan suunnattujen spesifisten inhibiittorien tunnistamisessa. Tällaisten yhdisteiden kehittämisen helpottamiseksi entsyymistä saatiin pH 6,5:n lämpötilassa kiteet, jotka ovat ortorhombisessa avaruusryhmässä P2 1 2 1 2 ja jotka diffraktioivat 1,9 Å:n resoluutioon. Näissä kiteissä on yksi monomeeri jokaista epäsymmetristä yksikköä kohti, ja biologisesti aktiivinen dimeeri syntyy kiteisen kaksiakselin kautta. Katalyyttisen paikan konformaatio osoittaa, että entsyymi on aktiivinen kiteisessä muodossa ja soveltuu siten rakenteeseen perustuviin inhibitiotutkimuksiin. # 2005 International Union of Crystallography Kaikki oikeudet pidätetään proteiinirakenneviestintä.

**Tulos**

Rakennebiologia ja kiteytys Tiedonannot SARS-koronaviruksen pääproteinaasin rakenne aktiivisena C 2 -kristallografisena dimeerinä.

**Esimerkki 1.4581**

Histophilus somni (aiemmin Haemophilus somnus) on gramnegatiivinen pleomorfinen kokkobasilli, joka aiheuttaa nautojen hengitystie-, lisääntymis-, sydän- ja hermostosairauksia. H. somni kuuluu naudan hengitystiesairauskompleksiin, joka aiheuttaa naudoille vakavaa keuhkoputkentulehdusta. Aiemmin on raportoitu, että naudan neutrofiilien ja makrofagien kyky fagosytoida ja tappaa H. somni -bakteeri on rajallinen. Hiljattain havaittiin, että naudan neutrofiilit ja makrofagit tuottavat solunulkoisia ansoja vastauksena Mannheimia haemolytica -bakteeriin, joka on toinen naudan hengitystiesairauskompleksin jäsen. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että H. somni aiheuttaa myös naudan neutrofiilien solunulkoisten loukkujen tuotantoa annoksesta ja ajasta riippuvaisella tavalla, joka ei ollut yhteneväinen laktaattidehydrogenaasin, nekroosin merkkiaineen, vapautumisen kanssa. Neutrofiilien solunulkoisia ansoja tuotettiin vastauksena ulkokalvon vesikkeleihin, mutta ei pelkkään lipooligosakkaridiin. Pyyhkäisyelektronimikroskopian ja konfokaalimikroskopian avulla havaitsimme H. somni -soluja, jotka olivat ansassa verkkomaisen rakenteen sisällä. Lisäanalyysit osoittivat, että naudan neutrofiilit vangitsivat ja tappoivat H. somni -soluja DNA:sta riippuvaisella tavalla. DNA:n solunulkoisten ansojen käsittely DNaasi I:llä vapautti H. somni -solut ja vähensi bakteerien kuolemaa. Naudan monosyyttiperäisten makrofagien käsittely H. somni -soluilla aiheutti myös makrofagien solunulkoisten ansojen muodostumista. Nämä havainnot viittaavat siihen, että solunulkoisilla ansoilla voi olla merkitystä isännän vasteessa naudan H. somni -infektioon.

**Tulos**

Histophilus somni aiheuttaa naudan neutrofiilien ja makrofagien solunulkoisten ansojen muodostumista.

**Esimerkki 1.4582**

Maailman terveysjärjestö (WHO), National Institutes of Health (NIH), Yhdysvaltain kansainvälisen kehityksen virasto (USAID), Bill ja Melinda Gatesin säätiö sekä kansainvälinen tiedeyhteisö ovat tunnustaneet tartuntatautien puhkeamisesta aiheutuvan valtavan maailmanlaajuisen taakan ja tarpeen luoda ennakointi- ja ennaltaehkäisyjärjestelmiä. Monista ponnisteluista huolimatta tämä tartuntataakka kasvaa edelleen. On esimerkiksi raportoitu, että 1,5-12 miljoonaa ihmistä kuolee vuosittain vesivälitteisiin tauteihin ja että ripulitaudit ovat 15 tärkeimmän kuolemansyyn joukossa maailmanlaajuisesti. Nopean väestönkasvun, ilmastonmuutoksen, luonnonkatastrofien, maahanmuuton, globalisaation ja niihin liittyvien sanitaatio- ja jätehuoltohaasteiden odotetaan pahentavan ongelmaa tulevina vuosina.

**Tulos**

Jätevesipohjainen epidemiologia virusepidemioiden varhaisessa havaitsemisessa

**Esimerkki 1.4583**

Multippeliskleroosi (MS-tauti) on tulehduksellinen, demyelinoiva keskushermostosairaus, jota myeliinispesifiset T-solut välittävät. Myeliinispesifisten T-solujen toleranssin rikkoutumista aiheuttavia ympäristötekijöitä ei tunneta. Havaitsimme, että CD8+ myeliinin perusproteiinille (MBP) spesifinen T-solujen toleranssi voidaan rikkoa ja autoimmuniteetti saada aikaan infektiolla viruksella, joka ei ilmentä MBP:n ristireaktiivisia epitooppeja ja joka ei ole riippuvainen sivullisen aktivoitumisesta. Sen sijaan virus aktivoi kaksois-T-solureseptoria (TCR) ilmentäviä T-soluja, jotka pystyvät tunnistamaan sekä MBP:n että virusantigeenit. Nämä tulokset osoittavat kaksois-TCR-T-solujen merkityksen autoimmuniteetissa ja viittaavat mekanismiin, jonka avulla ubiikki virustartunta voisi laukaista autoimmuniteetin infektoituneiden henkilöiden osajoukossa, kuten MS-taudin etiologiassa oletetaan. Multippeliskleroosi (MS-tauti) on keskushermoston (CNS) tulehduksellinen, demyelinoiva sairaus, johon sairastuu maailmanlaajuisesti yli miljoona ihmistä. Sen uskotaan olevan autoimmuunisairaus, jossa geneettisesti alttiiden yksilöiden altistuminen ympäristötekijöille aiheuttaa T-solujen toleranssin rikkoutumisen myeliiniantigeenejä kohtaan. Ei tiedetä, minkä tyyppiset myeliinispesifiset T-solut vaikuttavat MS-taudin patogeneesiin. Useimmissa tutkimuksissa on keskitytty myeliinispesifisten CD4+ T-solujen patogeeniseen rooliin, koska MS-alttius liittyy suhteellisen vahvasti suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) luokan II alleeleihin. Lisäksi CD4+-T-solut ovat ensisijaisia efektori-T-soluja kokeellisessa autoimmuuni enkefalomyeliitissä (EAE), joka on laajalti käytetty MS-taudin eläinmalli. CD8+-T-solujen mahdollinen merkitys MS-taudin patogeneesissä on kuitenkin yhä enemmän tunnustettu. CD8+ T-soluja on tyypillisesti enemmän kuin CD4+ T-soluja MS-potilaiden akuuteissa ja kroonisissa leesioissa, ja CD8+ T-solujen alaryhmässä on enemmän todisteita antigeenin aiheuttamasta aktivoitumisesta verrattuna CD4+ T-soluihin MS-potilaiden keskushermostossa ja veressä1, 2. Keskushermoston antigeenispesifisten CD8 + - mutta ei CD4 + -solujen esiintymistiheys Power SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) -menetelmällä. Tcra V α -geenin alukkeet ja C α -aluke on kuvattu aiemmin50. Reaktiot ajettiin kahtena kappaleena, ja näytteet normalisoitiin sisäiseen β-aktiinikontrolliin. Kaikki P-arvot laskettiin Studentin t-testillä.

**Tulos**

Virusinfektio laukaisee keskushermoston autoimmuniteetin kaksois-TCR:ää ilmentävien CD8 + T-solujen aktivoinnin kautta HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus

**Esimerkki 1.4584**

Arvioidaksemme paremmin vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) leviämisriskiä saimme sarjanäytteitä sekä kliinisiä ja altistumistietoja seitsemältä vahvistetulta yhdysvaltalaiselta SARS-potilaalta ja heidän 10 kotitalouskontaktiltaan. SARS-CoV havaittiin yhden tapauspotilaan 14. päivän ysköksenäytteestä ja kahden tapauspotilaan viidestä ulostenäytteestä. Yhdellä tapauspotilaalla SARS-CoV:tä esiintyi ulosteessa vähintään 26 päivää oireiden alkamisen jälkeen. Eniten virusta oli 14. päivän ysköksenäytteessä ja 14. päivän ulostenäytteessä. SARS-tapauksesta toipuneilla potilailla oli edelleen jäljellä hengitystieoireita 2 kuukautta sairauden puhkeamisen jälkeen. SARS-CoV:n mahdollinen tarttuminen tapahtui yhdessä kotitalouskontaktissa, mutta tämä henkilö oli myös matkustanut SARSin saastuttamalle alueelle. Tiedot viittaavat siihen, että SARS-CoV ei aina tartu tehokkaasti. SARS-CoV-infektion varhaista havaitsemista voi helpottaa SARS-CoV-infektion rutiininomainen kerääminen ja tutkiminen uloste- ja ysköksenäytteistä todennäköisistä SARS-tapauksista kärsivistä potilaista.

**Tulos**

SARSiin liittyvä koronaviruksen leviäminen, Yhdysvallat

**Esimerkki 1.4585**

potilaiden valinta ja näytteiden hankinta: Idiopaattisen keuhkofibroosin akuutin pahenemisvaiheen etiologia on edelleen tuntematon. Idiopaattisen keuhkofibroosin akuutin pahenemisvaiheen yhdeksi mahdolliseksi syyksi on ehdotettu piilevää virusinfektiota. Tässä tutkimuksessa käytetään uusimpia genomiikkaan perustuvia tekniikoita idiopaattisen keuhkofibroosin akuuttien pahenemisvaiheiden mahdollisen infektioperäisen etiologian tutkimiseen. Useimmissa tapauksissa ei ole näyttöä virusinfektiosta. Torque teno -virusta esiintyi merkittävässä vähemmistössä tapauksista ja akuutin keuhkovaurion tapauksista.

**Tulos**

Virusinfektio idiopaattisen keuhkofibroosin akuutissa pahenemisvaiheessa

**Esimerkki 1.4586**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) Ϫ2/Ϫ1-ohjelmoitu ribosomaalinen kehystensiirtomekanismi (Ϫ2/Ϫ1 PRF) johtaa kahden ylimääräisen virusproteiinin, ei-rakenteellisen proteiini 2TF:n (nsp2TF) ja nsp2N:n, kääntämiseen. Tätä Ϫ2/Ϫ1 PRF-mekanismia aktivoivat transaktivaatiomekanismia viruksen proteiini nsp1␤ ja solun poly(rC):tä sitovat proteiinit (PCBP). Kriittiset elementit Ϫ2/Ϫ1 PRF:lle, mukaan lukien liukusekvenssi ja alavirtaan liittyvä C-rikas motiivi, tunnistettiin myös 11 simarteriviruksesta. Seitsemässä simarteriviruksessa esiintyvät liukkaat sekvenssit (XXXUCUCUCUU XXXUUUUUU:n sijasta) voivat kuitenkin vain helpottaa Ϫ2 PRF:n toimintaa nsp2TF:n tuottamiseksi. Simian hemorragisen kuumeen viruksen (SHFV) nsp1␤ tunnistettiin avaintekijäksi, joka transaktivoi sekä Ϫ2- että Ϫ1 PRF:n, ja nsp1␤:ssä olevat yleispätevästi konservoidut Tyr111 ja Arg114 ovat välttämättömiä tälle toiminnalle. In vitro -translaatiokokeet osoittivat PCBP:n osallistumisen simarteriviruksen Ϫ2/Ϫ1 PRF:ään. SHFV:n käänteisgenetiikan avulla vahvistimme nsp1␤:n, liukusekvenssin ja C-rikkaan motiivin kriittiset roolit Ϫ2/Ϫ1 PRF:ssä SHFV-infektoituneissa soluissa. Heikentynyt viruksen kasvukyky havaittiin SHFV-mutaatioissa, joissa nsp2TF:n ja nsp2N:n ilmentyminen oli heikentynyt. Vertaileva genomisekvenssianalyysi osoitti, että Ϫ2/Ϫ1 PRF:n keskeiset elementit ovat hyvin konservoituneita kaikissa tunnetuissa arteriviruksissa lukuun ottamatta hevosen arteriittivirusta (EAV) ja wobbly possum disease -virusta (WPDV). Lisäksi Ϫ2/Ϫ1 PRF:ää, jossa on SHFV PRF:n signaali-RNA, voivat stimuloida kaikkien testattujen muiden kuin EAV:n arterivirusten heterotyyppiset nsp1␤:t. Taken together, these data suggest that Ϫ2/Ϫ1 PRF is an evolutionarily conserved mechanism employed in non-EAV/-WPDV arteriviruses for the expression of additional viral proteins that are important for viral replication.

**Tulos**

Ohjelmoitu ؊2/؊1 ribosomaalinen kehysten siirtyminen simarteriviruksissa: evolutiivisesti säilynyt mekanismi

**Esimerkki 1.4587**

Skorpionimyrkkyjen myrkyllisiä komponentteja vastaan tuotettuja rekombinanttivasta-ainefragmentteja pidetään lupaavana vaihtoehtona uusien vastamyrkkyjen saamiseksi hoitoa varten. Suunnatun evoluution ja kohdekohtaisen mutageneesin avulla oli mahdollista tuottaa ihmisen yksiketjuinen vasta-ainefragmentti, jolla oli laaja ristireaktiivisuus ja joka säilytti tunnistuksen alkuperäiselle antigeenilleen. Tämä muunnos on ensimmäinen vasta-ainefragmentti, joka neutraloi yhdeksän meksikolaisen skorpionilajin myrkyssä esiintyvien arviolta 13 neurotoksiinin vaikutuksen. Tämä yksittäinen vasta-ainefragmentti osoitti polyvalentin antimyrkyn ominaisuuksia. Nämä tulokset ovat merkittävä edistysaskel uusien skorpionin pistoja vastaan tarkoitettujen vastamyrkkyjen kehittämisessä, koska niiden laajan ristiinneutralointikyvyn ansiosta komponenttien määrä minimoitaisiin ja samalla ohitettaisiin eläinten immunisointi. Tärkein panos: Innovatiiviset antivenomit voidaan muodostaa muutamasta rekombinantista vasta-ainefragmentista. Ristiinneutraloiva scFv useita skorpionimyrkkyjä vastaan tuotettiin puolirationaalisella strategialla in vitro -maturaatiolla.

**Tulos**

laajalti ristiinneutraloivan vasta-ainefragmentin tuottaminen useita meksikolaisia skorpionimyrkkyjä vastaan.

**Esimerkki 1.4588**

Taustaa: Suu- ja sorkkatauti on erittäin tarttuva kotieläinten tauti, joka aiheuttaa vakavia taloudellisia menetyksiä taudille alttiille sorkkaeläimille. Vaikka perinteinen inaktivoitu rokote on osoittautunut tehokkaaksi, se voi johtaa uuteen suu- ja sorkkatautiepidemiaan, koska suu- ja sorkkatautiviruksen inaktivointi on puutteellista tai elävää virusta pääsee karkaamaan rokotteen tuotantopajasta. Näin ollen on kiireellisesti kehitettävä uusi suu- ja sorkkatautivirusrokote, joka on turvallisempi, tehokkaampi ja taloudellisempi kuin perinteiset rokotteet. Menetelmät ja tärkeimmät tulokset: Kehitettiin rekombinantti silkkiäistoukkabakulovirus Bm-P12A3C, joka sisälsi FMDV Asia 1/HNK/CHA/05:n P1-2A- ja 3C-proteaasia koodaavat alueet. Epäsuoraa immunofluoresenssitestiä ja sandwich-ELISA-testiä käytettiin sen todentamiseksi, että Bm-P12A3C pystyi ilmentämään kohdekasettia. Silkkiäistoukista saadut ilmentymistuotteet laimennettiin 30-kertaisiksi ja niitä käytettiin antigeeninä nautojen immunisoimiseksi. Spesifinen vasta-aine indusoitui kaikissa rokotetuissa eläimissä. Virulenttisen homologisen viruksen aiheuttaman haasteen jälkeen neljä viidestä eläimestä oli täysin suojattu, ja lopulla eläimellä kliiniset oireet lievittyivät ja viivästyivät. Lisäksi suoritettiin PD 50 -testi (50 prosentin nautojen suoja-annos) alayksikkörokotteen tehon arvioimiseksi naudoille. Tulos osoitti, että alayksikkörokotteella voitiin saavuttaa 6,34 PD 50 -arvoa annosta kohti. Tulokset viittaavat siihen, että tätä strategiaa voitaisiin käyttää uuden suu- ja sorkkatautiviruksen alayksikkörokotteen kehittämiseen.

**Tulos**

Suu- ja sorkkatautiviruksen kapsidiproteiinien ilmentäminen silkkiäistoukka-bakuloviruksen ilmentämisjärjestelmässä ja sen hyödyntäminen alayksikkörokotteena

**Esimerkki 1.4589**

Tutkimuksen tavoite: Herpes simplex -virukset (HSV-1 ja -2) ovat tärkeitä taudinaiheuttajia ihmisille, ja uusien, vähän myrkyllisiä HSV-lääkkeitä sisältävien anti-HSV-lääkkeiden löytäminen vaatii suuria ponnisteluja. Raparperi on yksi vanhimmista ja tunnetuimmista perinteisistä kiinalaisista lääkkeistä. Aloitimme tämän tutkimuksen testataksemme, onko emodiini Rheum tanguticumin (R. tanguticum, yksi kiinalaisista raparpereista) vaikuttava aine HSV-infektiota vastaan, ja tutkiaksemme sen antiviraalista aktiivisuutta HSV-infektioon kudosviljelysoluissa ja hiirimallissa. Materiaalit ja menetelmät: Emodiini (3-metyyli-1,6,8-trihydroksiantrakinoni) uutettiin ja puhdistettiin R. tanguticumista (jota viljellään Qinghain korkealla vuoristoalueella), ja puhtaus määritettiin korkean suorituskyvyn nestekromatografialla. Emodiinin antiviraaliset kokeet HSV-infektiota vastaan tehtiin in vitro ja in vivo. In vivo HSV-infektoituneille hiirille annettiin emodiinia suun kautta alkaen 24 tuntia HSV-altistuksen jälkeen annoksilla 3,3 g/kg/vrk, 6,7 g/kg/vrk ja 11,3 g/kg/vrk 7 päivän ajan. Tulokset: Emodiinin havaittiin estävän HSV-1:n ja HSV-2:n lisääntymistä soluviljelmissä pitoisuudella 50 g/ml, jolloin antiviraalinen indeksi oli 2,07 ja 3,53. Emodiinihoito lisäsi HSV-infektoituneiden hiirten eloonjäämisastetta, pidensi elossaoloaikaa ja osoitti suurempaa tehokkuutta HSV:n eliminoinnissa aivoista, sydämestä, maksasta ja ganglionista verrattuna viruskontrolleihin. Lisäksi emodiinin antiviraalisen aktiivisuuden todettiin vastaavan asikloviirin antiviraalista aktiivisuutta in vivo. Päätelmät: Tuloksemme osoittavat, että emodiinilla on HSV:n vastainen aktiivisuus in vitro ja in vivo ja se on siten lupaava aine HSV-infektion kliinisessä hoidossa.

**Tulos**

Rheum tanguticum -kasvin juurista uutetun antrakinonijohdannaisen, emodiinin, vaikutus herpes simplex -virusta vastaan in vitro ja in vivo

**Esimerkki 1.4590**

Kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta (FIP) vastaan tarkoitettua modifioitua elävää virusrokotetta arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kenttäkokeessa kahdessa korkean riskin populaatiossa. Rokote todettiin turvalliseksi ja tehokkaaksi yhdessä kissapopulaatiossa, jossa kissojen vasta-ainetitterit kissojen koronavirusta (FCo V) vastaan olivat alhaiset rokotushetkellä. Vaikka rokotushetkellä kliinisesti terveet rokotetut henkilöt olivatkin, jälkikäteen joillakin rokotetuilla, jotka myöhemmin sairastuivat FIP:hen, todettiin RT-PCR-positiivisia FCoV:n suhteen plasmassa, ja veriparametreissa oli FIP:n varhaisvaiheen muutoksiin viittaavia muutoksia. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että rokottaminen voi suojata kissoja, joilla ei ole FCoV-vasta-ainepitoisuuksia tai niiden määrä on alhainen, ja että joillakin kissoilla rokotuksen epäonnistuminen johtui todennäköisesti jo olemassa olevasta infektiosta. 0 1997 Elsevier Science Ltd.

**Tulos**

Kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta vastaan tarkoitetun modifioidun life-virusrokotteen plasebokontrolloitu arviointi: turvallisuus ja teho kenttäolosuhteissa.

**Esimerkki 1.4591**

Nanokokoluokan biosysteemien monitieteinen tutkimusala, johon kuuluu fysiikka, molekyylitekniikka, biologia, biotekniikka ja lääketiede, täydentää uusien lääkkeiden syntetisointia, kohdennettua toimitusta, regeneratiivista lääketiedettä ja neuromorfista tekniikkaa koskevaa tietämystä ja muodostaa nyky-yhteiskunnan kukoistavan tutkimuskentän. Tässä luvussa käsitellään nanohiukkasten roolia nykyaikaisessa molekyylibiologiassa. Tämä on mielenkiintoinen tutkimusala, joka luo suuria vaikutuksia yhteiskunnan terveydenhuoltoon. Pääpaino on antaa lukijalle historiallinen tausta nanomateriaalien soveltamisesta biologiassa ja lääketieteessä. Olemme myös antaneet yleiskatsauksen alan viimeisimmästä kehityksestä, joka johtaa keskusteluun vaikeasta tiestä kaupallistamiseen.

**Tulos**

6 Nanohiukkaset jalokivinä modernin molekyylibiologian kruunussa

**Esimerkki 1.4592**

Olemme aiemmin raportoineet, että stressitilanteessa, joka aiheutuu 2-hydroksietyylidisulfidin, tiolispesifisen hapettimen, lisäämisestä Escherichia coli BL21(DE3) -bakteerin kasvaviin viljelmiin, stressiin reagoivien proteiinien populaatio [peptidyyli-prolyyli-cis-trans-isomeraasi B (PpiB), bakteeriferritiini (Bfr), oletettu HTH-tyyppinen transkriptiosäätäjä yjdC (YjdC), dihydrofolaattireduktaasi (FolA), kemotaksiaproteiini cheZ (CheZ) ja glutationisyntetaasi (GshB)] olivat merkittävästi korkeammalla tasolla verrattuna stressittömään tilaan. Kun näitä stressiin reagoivia proteiineja käytettiin fuusiokumppaneina ihmisen granulosyyttien kolonistimuloivan tekijän (hG-CSF) ilmentämisessä, hG-CSF:n liukoisuus E. coli -sytoplasmassa parani huomattavasti, kun taas lähes kaikki suoraan ilmentynyt hG-CSF aggregoitui inkluusiokappaleiksi. Lisäksi puhdistetulla hG-CSF:llä mitatut sirkulaaridikroismispektrit olivat identtiset standardihG-CSF:n spektrien kanssa, mikä viittaa siihen, että syntetisoidulla hG-CSF:llä on natiivikonformaatio. Nämä tulokset osoittavat, että bakteerien stressiin reagoivat proteiinit voisivat olla voimakkaita fuusioekspressiokumppaneita aggregaatioherkille heterologisille proteiineille E. coli -sytoplasmassa.

**Tulos**

Ihmisen G-CSF-synteesi stressiin reagoivien bakteeriproteiinien avulla

**Esimerkki 1.4593**

Virusinfektiot aiheuttavat välittömän synnynnäisen vasteen, johon liittyy virustekijöitä. Joidenkin näiden tekijöiden toimintaa puolestaan estävät viruksen vastatoimet. Sitä seuraava taistelu isännän ja virusten välillä on ratkaiseva tekijä sen määrittämisessä, saako virus jalansijaa ja/tai saako se aikaan adaptiivisen immuunivasteen. Kattava systeemitason ymmärrys virustenvastaisten tehoaineiden valikoimasta näiden välittömien virus-isäntä-vasteiden yhteydessä tarjoaisi merkittävää etua suunniteltaessa uusia strategioita, joilla puututaan infektioiden alkuvaiheen vakiintumiseen. Viimeaikaiset pyrkimykset tunnistaa solutekijöitä kattavalla ja puolueettomalla tavalla genominlaajuisten siRNA-seulontojen ja muiden systeemibiologisten -omics-menetelmien avulla ovat paljastaneet useita potentiaalisia anti-virusvaikuttajia viruksille, kuten ihmisen immuunikatovirukselle tyypin 1 (HIV-1), hepatiitti C -virukselle (HCV), Länsi-Niilin virukselle (WNV) ja influenssavirukselle. Tässä katsauksessa kuvataan uusien virusten rajoitustekijöiden löytämistä ja käsitellään sitä, miten systeemibiologian eri menetelmien integrointia voidaan käyttää virusten ja solujen synnynnäisen vastustuskyvyn läheisten vuorovaikutussuhteiden kattavampaan tunnistamiseen.

**Tulos**

Systeemibiologiset lähestymistavat ihmisen synnynnäisen immuunivasteen virusvaikutteisten tekijöiden löytämiseksi.

**Esimerkki 1.4594**

Bluetongue-virus (BTV), joka kuuluu Reoviridae-heimoon, on uudelleen leviävä eläintauti, joka tarttuu nautoihin ja lampaisiin. Sen viimeaikaisten taudinpurkausten vuoksi Euroopassa tarvitaan kipeästi tehokkaita viruslääkkeitä. Esitimme tässä uuden BTV:tä vastaan vaikuttavan virostaattisen molekyylin, aminotiofeenikarboksyylihappojohdannaisen, nimeltään yhdiste 003 (C003), tunnistamisen ja karakterisoinnin. C003:n virostaattista tehoa voitiin parantaa kemiallisella modifioinnilla, mikä johti de novo syntetisoituun yhdisteeseen 052 (C052). C003:n ja C052:n 50 %:n teholliseksi pitoisuudeksi (EC 50 ) määritettiin 1,7660,73 mM ja 0,2760,12 mM. C003:n 50 %:n sytotoksinen pitoisuus (CC 50 ) oli yli 100 mM ja C052:n CC 50 oli 82,69 mM. Vastaavasti C003:n 50 prosentin selektiivinen indeksi (SI 50 ) BTV:tä vastaan oli yli 57 ja C052:n 306. C003/C052:n estävä vaikutus BTV:n aiheuttamaan apoptoosiin vahvistettiin myös estämällä kaspaasi-3/-7-aktivoituminen BTV-infektion jälkeen. C003/C052 kykenivät estämään BTV:n aiheuttaman CPE:n jopa silloin, kun niitä lisättiin vasta 24 tunnin kuluttua, mikä osoittaa, että ne saattavat vaikuttaa viruksen elinkaaren myöhäisvaiheessa. C003/C052 pystyivät vähentämään yli kahden login verran sekä jälkeläisvirusten tuotantoa että genomisten viruksen RNA-kopioiden määrää. Mielenkiintoista on, että sekä isännän autofagian aktivoituminen että virusproteiinien ilmentyminen estyivät BTV-infektion jälkeen, kun soluja käsiteltiin C003:lla ja C052:lla, mikä viittaa siihen, että C003/C052 saattavat toimia virostaattisina aineina estämällä isännän autofagian aktivoitumista. Vaikka C003/C052:n tarkan mekanismin selvittäminen saattaa vaatia lisätutkimuksia, havaintomme viittaavat siihen, että nämä yhdisteet saattavat olla potentiaalisia johtavia yhdisteitä, joilla on potentiaalinen uusi vaikutusmekanismi BTV:tä vastaan.

**Tulos**

Uudet virostaattiset aineet bluetongue-virusta vastaan

**Esimerkki 1.4595**

Huolimatta viime vuosien huomattavasta edistymisestä lääketieteellisessä ja farmaseuttisessa tutkimuksessa virusten aiheuttamat sairaudet ovat edelleen merkittävä taakka kansanterveydelle. Virtuaalinen in silico -seulonta on toistuvasti osoittautunut hyödylliseksi, kun on kyse viruslääkkeiden löytämisen erityishaasteista. Suuret virtuaaliset yhdisteiden kirjastot suodatetaan erilaisilla laskennallisilla seulontamenetelmillä, kuten telakointimenetelmillä, ligandipohjaisilla samankaltaisuushauilla tai farmakofooripohjaisella seulonnalla, jolloin ehdokkaiden molekyylien määrä supistuu pienempään joukkoon lupaavia ehdokkaita, jotka sitten testataan biologisesti. Tämä rationaalinen lähestymistapa tekee lääkekeksintöprosessista tavoitteellisemman ja säästää resursseja ajan ja rahan suhteen. Tässä katsauksessa käsitellään sitä, miten erilaisia virtuaalisia seulontamenetelmiä voidaan soveltaa viruslääkkeiden löytämiseen, esitellään viimeaikaisia menestystarinoita tällä alalla ja käsitellään lopuksi menetelmien välisiä tärkeimpiä eroja. Jakson toimittajat:

**Tulos**

In silico -virtuaaliseulontamenetelmät viruslääkkeiden löytämiseksi

**Esimerkki 1.4596**

Vuoden 2019 koronaviruspandemia on valtava haaste terveydenhuoltojärjestelmille tautia sairastavissa yhteisöissä. Iäkkäät potilaat ja ne, joilla on ennestään sairauksia, on tunnistettu väestöryhmiksi, joilla on riski sairastua vakavaan taudinkulkuun. Tässä vaiheessa on edelleen epäselvää, missä määrin krooniset maksasairaudet olisi katsottava riskitekijöiksi, koska asianmukaisia tutkimuksia ei ole riittävästi. Potilaat, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus ja jotka ovat saaneet maksansiirron, edustavat kuitenkin haavoittuvia potilasryhmiä, joilla on suurentunut infektioriski ja/tai COVID-19:n vakavan taudinkulun riski. Lisäksi nykyinen pandemia edellyttää terveydenhuollon resurssien epätavallisen suurta kohdentamista, mikä voi vaikuttaa kielteisesti kroonista maksasairautta sairastavien ja edelleen hoitoa tarvitsevien potilaiden hoitoon. Näin ollen hepatologien haasteena on edistää telelääketiedettä avohoitoympäristössä, asettaa avohoitokontaktit etusijalle, välttää viruksen nosokomiaalinen leviäminen potilaille ja terveydenhuollon tarjoajille ja samalla ylläpitää tavanomaista hoitoa potilaille, jotka tarvitsevat välitöntä lääketieteellistä hoitoa.

**Tulos**

Maksasairauspotilaiden hoito COVID-19-pandemian aikana: EASL-ESCMID:n kannanotto

**Esimerkki 1.4597**

Taustaa: Leishmania infantum -bakteerin aiheuttamaa kissojen leishmanioosia pidetään harvinaisena tautina endeemisillä alueilla, mutta subkliiniset infektiot ovat yleisiä. Immuunivasteella on keskeinen rooli L. infantum -infektion kulun ohjaamisessa muissa isäntälajeissa; kissan soluvälitteistä immuunivastetta L. infantum -infektiolle ei kuitenkaan ole vielä tutkittu. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää L. infantum -infektiolle spesifinen soluvälitteinen immuunivaste interferoni (IFN)-γ:n vapautumisen avulla kokoverinäytteestä, joka otettiin endeemisillä alueilla (66 Sisiliassa ja 113 Kataloniassa) eläviltä kissoilta, ja verrata sitä L. infantum -infektion vasta-ainetasoihin [entsyymivälitteinen immunosorbenttimääritys (ELISA) ja immunofluoresenssivasta-ainetestaus (IFAT)], veren loiskuormitukseen ja retrovirusinfektioihin. Tulokset: Suurin osa kissoista (n = 140) oli L. infantum -vasta-aineen suhteen negatiivisia ja vain 22 % (n = 39) positiivisia. Vain 9:llä ja 2 prosentilla testatuista kissoista oli kissan immuunikatovirus- (FIV) tai kissan leukemiavirus (FeLV) -infektio. Kolmekymmentäkaksi kissaa 179:stä (18 %) tuotti IFN-γ:tä L. infantum -liukoisen antigeenin (LSA) stimulaation jälkeen, kun taas suurin osa kissoista (93 %) tuotti IFN-γ:tä konkanavaliini A:n (ConA) stimulaation jälkeen. Kuusi LSA-IFN-γ:tä tuottavaa kissaa oli seropositiivisia (kolme ELISA-testissä ja viisi IFAT-testissä), mutta ne olivat polymeraasiketjureaktion (PCR) suhteen negatiivisia, kun taas vain yksi kissa oli vasta-aine- ja PCR-positiivinen. IFN-γ-pitoisuuksien välillä havaittiin merkittäviä positiivisia korrelaatioita LSA:lla ja ConA:lla tapahtuneen stimulaation jälkeen sekä serologisten ja PCR-testien välillä. FIV-statuksen ja LSA- tai ConA-IFN-γ-tuotannon välillä ei havaittu yhteyttä. Yhdistämällä PCR:n, serologian ja spesifisen IFN-γ-pitoisuuden tulokset havaitsimme, että 36 prosenttia tutkituista kissoista oli altistunut L. infantum -bakteerille. Odotetusti endeemisiltä alueilta peräisin olevat kissat tuottavat IFN-γ:tä sen jälkeen, kun ne on ex vivo stimuloitu veressä LSA:lla, ja pystyvät näin ollen aktivoimaan soluvälitteisen adaptiivisen immuunivasteen loista vastaan, joka liittyy vaihtelevasti vasta-aineisiin tai veren PCR-positiivisuuteen. Tämän määrityksen yhdistäminen serologisiin ja molekyylitesteihin antaa paremman arvion kissojen altistumisesta L. infantumille.

**Tulos**

Leishmania infantum -spesifinen IFN-γ-tuotanto sellaisten kissojen stimuloidussa veressä, jotka asuvat alueilla, joilla koirien leishmanioosia esiintyy endeemisesti.

**Esimerkki 1.4598**

Taustaa: Tehokas influenssapandemian hallinta edellyttää käyttäytymismuutoksiin vaikuttavien tekijöiden ymmärtämistä. Tavoitteenamme on selvittää eroja tiedoissa, asenteissa ja käytännöissä eri kohorteissa ja tutkia käyttäytymiseen vaikuttaneita tekijöitä trooppisessa Singaporessa. Menetelmät: Teimme poikkileikkaustutkimuksen tietämyksestä, asenteista ja käytännöistä Singaporen armeijassa elokuun puolivälistä lokakuun 2009 alkuun. Tutkimukseen osallistui 3054 henkilöä neljästä altistumisryhmästä - laboratoriossa vahvistetut H1N1-2009-tapaukset, tapausten läheiset yhteyshenkilöt, terveydenhuollon työntekijät ja yleinen henkilöstö. Tulokset: 1063 (34,8 %) osallistujaa vastasi. Keski-ikä oli 21,4 (SE 0,2) vuotta. Lähikontakteilla oli korkein tietämyspistemäärä (71,7 %, p = 0,004), kun taas tapauksilla oli korkein käytäntöpistemäärä (58,8 %, p < 0,001). Tieto- ja käytäntöpisteiden (r = 0,27, p < 0,01) sekä tieto- ja asennepisteiden (r = 0,21, p < 0,01) välillä oli vahva korrelaatio. Korkeampia käytäntöpisteitä ennustivat merkittävästi korkeammat tietopisteet (p < 0,001), malaijilainen etnisyys (p < 0,001), altistumisryhmä (p < 0,05) ja alempi koulutustaso (p < 0,05). Korkeampien asennepisteiden merkittävät ennustajat olivat malaijilainen etnisyys (p = 0,014) ja korkeammat tietopisteet (p < 0,001). Korkeamman tietämyspistemäärän merkitsevä ennustaja oli yhteyshenkilönä oleminen (p = 0,007). Tietämys vaikuttaa merkittävästi asenteisiin ja käytäntöihin pandemian aikana, ja henkilökohtainen kokemus vaikuttaa käytännön käyttäytymiseen. Ponnistelut olisi suunnattava väestön valistamiseen, jotta käytäntöjä voitaisiin parantaa nykyisessä pandemiassa ja tulevissa epidemioissa. \*Potilaiden, kontaktien, terveydenhuoltohenkilöstön ja yleissotilaiden välillä \*\*Korrelaatio on merkitsevä 0,05-tasolla (2-tailed) † Korrelaatio on merkitsevä 0,01-tasolla (2-tailed) † † † Korjattu iän, sukupuolen, koulutuksen, asumisen ja etnisen alkuperän suhteen Yap et al.

**Tulos**

Pandeemista influenssaa koskevat tiedot, asenteet ja käytännöt sairastuneiden, läheisten kontaktien ja terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa trooppisessa Singaporessa: poikkileikkaustutkimus.

**Esimerkki 1.4599**

Kehitettiin herkkä ja spesifinen menetelmä anisodamiinin ja sen aineenvaihduntatuotteiden analysoimiseksi rotan virtsasta nestekromatografia-elektrospray-ionisaatio tandem-massaspektrometrialla (LC-MS/MS). Anisodamiinin metabolian tutkimiseksi käytettiin erilaisia uuttotekniikoita (vapaa fraktio, happohydrolyysit ja entsyymihydrolyysit) ja niiden vertailua. Uuttomenetelmän jälkeen esikäsitellyt näytteet injektoitiin käänteisfaasipylvääseen C18-kolonniin, jossa liikkuvana faasina (0,2 ml/min) oli metanoli/0,01-prosenttinen trietyyliamiiniliuos (säädetty muurahaishapolla pH-arvoon 3,5) (60:40, v/v), ja ne detektoitiin MS/MS:llä. Metaboliittien tunnistaminen ja rakenteellinen selvittäminen suoritettiin vertaamalla niiden muutoksia molekyylimassoissa ( M), retentioajoissa ja täydellisen skannauksen MS n -spektreissä peruslääkkeen spektriin. Ainakin 11 metaboliittia (N-demetyyli-6␤-hydroksitropiini, 6␤-hydroksitropiini, trooppinen happo, N-demetylanisodamiini, hydroksianisodamiini, anisodamiini N-oksidi, hydroksianisodamiini N-oksidi, glukuronidikonjugoitu N-demetylanisodamiini, sulfaattikonjugoitua ja glukuronidikonjugoitua anisodamiinia, sulfaattikonjugoitua hydroksianisodamiinia) ja kantalääkettä havaittiin rotan virtsassa sen jälkeen, kun anisodamiinia oli annettu suun kautta kerta-annoksena 25 mg/kg. Hydroksianisodamiinia, anisodamiini-N-oksidia ja kantalääkettä havaittiin rottien virtsassa jopa 95 tunnin ajan anisodamiinin nauttimisen jälkeen.

**Tulos**

Neste-kromatografia-tandem-massaspektrometria-analyysi anisodamiinista ja sen I ja II vaiheen metaboliiteista rotan virtsassa.

**Esimerkki 1.4600**

ja kaksijuosteinen (ds) RNA toimivat voimakkaina IFN:ää indusoivina signaaleina, ja osoitimme aiemmin, että E rns pilkkoo tehokkaasti näitä substraatteja ja estää siten IFN-vasteen, joka on ratkaisevan tärkeä sikiön infektion onnistumisen kannalta. Koska monet RNaasit ja DNaasit vaativat dimerisaatiota pilkkoaakseen kaksijuosteisia substraatteja, E rns:n aktiivisuuden dsRNA:ta vastaan oletettiin riippuvan homodimeerin muodostumisesta, jota välittävät disulfidisidokset, joihin Cys171-jäännös liittyy. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että monomeerinen E rns pystyy yhtä hyvin pilkkomaan dsRNA:ta ja estämään dsRNA:n aiheuttamaa IFN-synteesiä kuin villityyppinen muoto. Lisäksi molemmat muodot pystyivät hajottamaan RNA:ta DNA/RNA- sekä metyloituneen RNA/RNA-hybridin sisällä, jolloin DNA ja metyloitu RNA-juoste olivat hajoamisen suhteen resistenttejä. Nämä tulokset tukevat malliamme, jonka mukaan E rns toimii "nikkelöivänä endoribonukleaasina", joka hajottaa ssRNA:ta kaksisäikeisten substraattien sisällä. Tämä estää tehokkaasti IFN:n aktivoitumisen ja auttaa ylläpitämään synnynnäistä immunotoleranssia jatkuvasti infektoituneissa eläimissä. Bovine viral diarrhea virus (BVDV) on Flaviviridae-heimoon kuuluva pestivirus, jota esiintyy kaikkialla maailmassa ja jolla on kauaskantoisia seurauksia eläinten terveydelle ja maataloudelle. Tiineiden lehmien tartuttaminen ensimmäisten ∼120 tiineyspäivän aikana BVDV:n ei-sytopaattisella (ncp) mutta ei-sytopaattisella (cp) biotyypillä voi johtaa pysyvän tartunnan saaneiden vasikoiden syntymiseen 1-6 . Sikiöinfektion varhainen ajankohta ennen adaptiivisen immuniteetin kehittymistä ja märehtijöiden erillinen, vasta-aineille läpäisemätön epiteeli-istukka eivät kuitenkaan voi täysin selittää pysyvän infektion onnistunutta syntymistä, koska synnynnäinen immuunipuolustus on toiminnassa sikiön varhaisimmasta kehitysvaiheesta lähtien. Sen lisäksi, että virusspesifinen B- ja T-solujen immunotoleranssi vakiintuu ontogeneesin aikana ja että äidin vasta-aineet eivät siirry sikiöön, BVDV:n ja isäntäeläinten synnynnäisen immuunivasteen vuorovaikutus saattaa olla tärkein tekijä tämän viruksen pitkäaikaisen selviytymisen kannalta isäntäpopulaatiossa (ks. katsaus viitteissä 1-6). Erilaiset hahmontunnistusreseptorit (PRR), kuten kalvoon sidotut Tollin kaltaiset reseptorit (TLR) tai sytoplasmalliset RIG-I:n kaltaiset reseptorit (RLR), aktivoivat tyypin I interferonin (IFN) (IFN-α/β) synteesin havaitessaan viruksen patogeeneihin liittyvät molekyylimallit (PAMP) 7-9 . IFN on sytokiini, joka osallistuu tärkeimpään synnynnäiseen puolustusmekanismiin virusinfektiota vastaan, ja useimmat virukset, pestivirukset mukaan lukien, ovat kehittäneet valtavan määrän erilaisia strategioita ohittaakseen nämä viruksenvastaiset vaikutukset 5,10-14 . Kuorellisten pestivirusten genomi koostuu positiivisen polariteetin omaavasta yksijuosteisesta (ss) RNA:sta, joka koodaa yhtä suurta polyproteiinia. Kapseleista riippumaton translaatio käynnistyy sisäisen ribosomaalisen sisäänmenokohdan (IRES) kautta, minkä jälkeen solu- ja virusproteaasit prosessoivat polyproteiinia neljäksi rakenteelliseksi ja ainakin kahdeksaksi ei-rakenteelliseksi virusproteiiniksi [15] [16] [17] . N-terminaalinen autoproteaasi N pro ja rakenneproteiini E rns esiintyvät yksinomaan flaviviridae-heimoon kuuluvassa pestivirussuvussa, ja molempien on arveltu osallistuvan isännän tyypin I IFN-puolustuksen kiertämiseen 2,17,18 . N pro aktivoi interferonin säätelytekijän (IRF)-3:n [19] [20] [21] [22] ja mahdollisesti myös IRF-7:n 23 proteasomaalista hajoamista, mikä estää IFN-geenien transkriptiivisen aktivoitumisen. Tällä tavoin ei-rakenteellinen proteiini N pro pystyy infektoituneissa soluissa estämään IFN-synteesin, joka indusoituu aktivaatiosta Julkaistu: xx xx xx xxxx AVOINNA www.nature.com/scientificreports/.

**Tulos**

Homodimerisaatiosta riippumaton dsRNA:n pilkkominen pestiviraalisen nikkelöityvän endoribonukleaasin toimesta OPEN

**Esimerkki 1.4601**

a b s t r a c t Koronavirukset (CoV) ovat merkittävä ihmisten ja eläinten sairauksien aiheuttaja. Useimmat ihmisen koronavirukset aiheuttavat yleensä suhteellisen lieviä hengitystiesairauksia, mutta kaksi zoonoottista koronavirusta, SARS-CoV ja MERS-CoV, voivat aiheuttaa vakavia sairauksia ja kuoleman. Viimeisten 35 vuoden aikana tehdyissä tutkimuksissa on selvitetty monia koronavirusten lisääntymiseen liittyviä näkökohtia. Tässä katsauksessa keskitytään beetakoronavirusten genomien 5 ja 3 konservoituneiden RNA:n sekundäärirakenteiden toiminnalliseen analyysiin. Nukleotidien 5 350 taittuu joukoksi RNA:n sekundäärirakenteita, jotka ovat hyvin konservoituneita, ja käänteisgeneettiset tutkimukset osoittavat, että näillä rakenteilla on tärkeä rooli beetakoronavirusten subgenomisten RNA:iden epäjatkuvassa synteesissä. Nämä cis-toimivat elementit ulottuvat 3 5 UTR:n 5 UTR:n kohdalle ORF1a:han. 3 UTR on samalla tavoin konservoitunut ja sisältää kaikki viruksen replikaatiolle välttämättömät cis-toimivat sekvenssit. Kahden kilpailevan konformaation on osoitettu muodostavan mahdollisen molekyylikytkimen lähellä 3 UTR:n 5-päätä. On joitakin todisteita siitä, että 3 ja 5 UTR:n välinen yhteys on välttämätön subgenomisen RNA:n synteesille, mutta tämän yhteyden perusta ei ole vielä selvillä. Useiden isännän RNA-proteiinien on osoitettu sitoutuvan 5 ja 3 cis-toiminta-alueisiin, mutta niiden merkitys viruksen replikaatiossa ei ole selvä. Kahden virusproteiinin, nsp1:n ja N-proteiinin, on todettu sitoutuvan 5 cis-toiminta-alueeseen. Geneettinen vuorovaikutus nsp8:n ja nsp9:n ja 3 UTR:n alueen välillä, joka sisältää oletetun molekyylikytkimen, viittaa siihen, että nämä kaksi proteiinia sitoutuvat tälle alueelle.

**Tulos**

Coronaviruksen genomien 3 ja 5 päiden rakenne ja tehtävät

**Esimerkki 1.4602**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan lintujen koronaviruksen IBV:n ja kanan isännän suhdetta kodonien käytön näkökulmasta. Tutkimus perustuu maailmanlaajuisesti havaittujen kantojen 59 ei-redundanttiin IBV S1-sekvenssiin (nt 1-507) ja kanan kudoskohtaisiin proteiinigeenisekvensseihin IBV:n monistumispaikoilta. Koodonien efektiivinen määrä (ENC) vaihteli 36:sta 47,8:aan, mikä viittaa korkeaan tai kohtalaiseen koodonikäytön vinouteen. Korkein IBV:n koodonisopeutumisindeksi (CAI) oli 0,7, mikä osoittaa, että virus ja isäntä käyttävät synonyymejä koodoneja kaukana toisistaan. ENC 9 GC3 % -käyrä osoittaa, että sekä mutaatiopaine että luonnonvalinta vaikuttavat S1:n koodonien käyttötapaan. Alhaiset CAI-arvot sopivat yhteen alhaisen S-proteiinin ilmentymisen kanssa, ja kun otetaan huomioon, että S-proteiini on kiinnittymisen ja neutralisaation määräävä tekijä, tämä voisi olla mRNA:n transkription heikentämisen lisäksi toinen mekanismi, joka johtaa tämän proteiinin vähäiseen ilmentymiseen ja immuunipeittoon.

**Tulos**

Lintujen koronaviruksen piikkiglykoproteiinin ektodomeeni osoittaa vähäistä koodonisopeutumista Gallus gallus -lajiin, jossa on viruksen eksklusiivisia koodoneja strategisissa aminohappopositioissa.

**Esimerkki 1.4603**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän virus (SARS-CoV), josta puuttuu kuorigeeni (E) (rSARS-CoV-DE), on heikentynyt in vivo. Jotta voitaisiin tunnistaa tekijät, jotka vaikuttavat rSARS-CoV-DE:n heikentymiseen, verrattiin geeniekspressiota SARS-CoV:n infektoimissa soluissa, joissa oli Egeeni tai ei ollut Egeeniä. Kaksikymmentäviisi stressivaste-geeniä oli ensisijaisesti säännelty ylöspäin infektion aikana ilman Egeeniä. Lisäksi signaalinsiirtoon, transkriptioon, solujen aineenvaihduntaan, immunoregulaatioon, tulehdukseen, apoptoosiin sekä solusykliin ja erilaistumiseen osallistuvia geenejä säädeltiin eri tavoin soluissa, jotka infektoitiin rSARS-CoV:lla Egeenin kanssa tai ilman sitä. E-proteiinin antaminen trans-käytössä vähensi stressivastetta soluissa, jotka oli infektoitu rSARS-CoV-DE:llä tai hengitystieoireyhtymäviruksella tai joita oli käsitelty lääkkeillä, kuten tunikamysiinillä ja kapsigarginilla, jotka aiheuttavat solun stressiä eri mekanismeilla. Lisäksi SARS-CoV E -proteiini sääteli alaspäin inositolia vaativan entsyymin 1 (IRE-1) signaalireittiä, joka on taittumattomien proteiinien vaste, mutta ei PKR:n kaltaista ER-kinaasia (PERK) tai aktivoivaa transkriptiotekijä 6:ta (ATF-6), ja vähensi solujen apoptoosia. Kaiken kaikkiaan IRE-1-reitin aktivointi ei pystynyt palauttamaan solujen homeostaasiaa, ja apoptoosi indusoitui todennäköisesti toimenpiteenä, jolla suojellaan isäntää rajoittamalla virustuotantoa ja leviämistä. Proinflammatoristen sytokiinien ilmentyminen väheni rSARS-CoV-DE-infektoituneissa soluissa verrattuna rSARS-CoV-infektoituneisiin soluihin, mikä viittaa siihen, että stressivasteiden lisääntyminen ja tulehduksen väheneminen E:n geenin puuttuessa vaikutti osaltaan rSARS-CoV-DE:n vaimentumiseen.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen kuoriproteiini säätelee solun stressivaste ja apoptoosi

**Esimerkki 1.4604**

Pikakatsaus tehtiin 1) Aasian ja Tyynenmeren alueella raportoitujen laboratoriotulehdusten määrän ja syiden määrittämiseksi, 2) niiden merkityksen ja uhan määrittämiseksi yhteisölle, 3) ensisijaisten riskitekijöiden määrittämiseksi, 4) seurausten määrittämiseksi, jos laboratoriotulehdus tai taudinaiheuttajan karkaaminen tapahtuu, ja 5) yleisten suositusten antamiseksi Aasian ja Tyynenmeren alueen diagnosointi- ja tutkimuskäytäntöjen bioturvallisuuskäytännöistä. Aasian ja Tyynenmeren alueella esiintyviä LAI:ita ja zoonooseja koskeva haku online-hakukoneiden avulla osoitti, että raportteja on suhteellisen vähän. Vuosina 1982-2016 julkaistiin vain 27 LAI-raporttia. Yleisimmät LAI:hin liittyvät taudinaiheuttajat olivat denguevirus, Arthroderma spp., Brucella spp., Mycobacterium spp., Rickettsia spp. ja Shigella spp. 78 prosenttia (21 raporttia 27:stä) esiintyi korkean tulotason maissa (eli Australiassa, Japanissa, Etelä-Koreassa, Singaporessa ja Taiwanissa), joissa laboratoriot todennäköisesti noudattavat kansainvälisiä bioturvallisuusstandardeja. Kaksi ylemmän keskitulotason maata (Kiina (2) ja Malesia (2)) ja yksi alemman keskitulotason maa (Intia (2)) ilmoitti LAI-tapauksista. Suurin osa (52 prosenttia (14/27)) LAI-ilmoituksista tehtiin tutkimuslaboratorioissa. Viisi LAI-raporttia tuli kliinisistä tai diagnostisista laboratorioista, joita pidetään zoonoosien havaitsemisen eturintamassa olevina laboratorioina. Aasian ja Tyynenmeren alueen hallituksia ja laboratorioita olisi kannustettava ilmoittamaan LAI-tapauksista, koska se on hyödyllinen väline zoonoosien taudinaiheuttajien tahattoman leviämisen seuraamiseksi ja laboratorioiden bioturvallisuuden parantamiseksi edelleen. LAI-tapausten ilmoittamatta jättäminen voi aiheuttaa riskin taudin leviämisestä tartunnan saaneesta laboratoriohenkilöstöstä yhteisöihin ja ympäristöön. Kansainvälisellä yhteisöllä on tärkeä ja jatkuva tehtävä Aasian ja Tyynenmeren alueen laboratorioiden tukemisessa sen varmistamiseksi, että ne säilyttävät turvallisen työympäristön henkilökunnalle ja heidän perheilleen sekä laajemmalle yhteisölle.

**Tulos**

Trooppinen lääketiede ja tartuntataudit Katsaus laboratoriossa saatuihin infektioihin Aasian ja Tyynenmeren alueella: Riskien ymmärtäminen ja tarve parantaa bioturvallisuutta eläinlääkintä- ja zoonoositautien osalta.

**Esimerkki 1.4605**

Plasmodium falciparum -tartunnan saaneiden erytrosyyttien (IE), jotka sitoutuvat istukassa kondroitiinisulfaatti A:han (CSA) PAM-assosioituneiden kloonivarianttien (VSA) avulla. Raskaudelle spesifiset VSA:t (VSAPAM), joihin kuuluu PfEMP1-variantti VAR2CSA, ovat IgG-välitteisen suojaavan immuniteetin kohteita PAM:lle. Tässä raportoimme tutkimuksesta, jossa tutkittiin luonnollisesti hankitun immuniteetin spesifisyyttä PAM:ia vastaan käyttämällä kahdeksaa ihmisen monoklonaalista IgG1-vasta-ainetta, jotka reagoivat yksinomaan VSAPAMia ilmentävien ehjien CSA-kiinnittyneiden IE:iden kanssa. Neljä reagoi Western blotting -menetelmässä suurimolekyylipainoisten (> 200 kDa) proteiinien kanssa, kun taas seitsemän reagoi joko Baculoviruskonstruktioina tai transfektoitujen Jurkat-solujen pinnalla ilmaistujen VAR2CSA:n DBL3-X- tai DBL5-e-domeenien kanssa. Käytimme P. falciparum -kenttäisolaateista peräisin olevien DBL3-X-domeeneja edustavien rekombinanttiantigeenien paneelia arvioidaksemme B-soluepitooppien monimuotoisuutta loisisaattien välillä ja tunnistimme yhden monoklonaalisen vasta-aineen sitoutumiskohdan käyttämällä kimeeristä DBL3-X-konstruktiota. Tuloksemme osoittavat, että VSA PAM:lle on olemassa korkeataajuinen muistivaste, mikä osoittaa, että VAR2CSA on luonnollisesti hankitun PAM-spesifisen suojaavan immuniteetin ensisijainen kohde, ja osoittavat ihmisen monoklonaalisten vasta-aineiden ja konformaatioltaan ehjien rekombinanttiantigeenien arvon VSA:n karakterisoinnissa.

**Tulos**

Ihmisen raskauteen liittyvä malaria-spesifiset B-solut kohdistuvat VAR2CSA:n polymorfisiin, konformaatioepitooppeihin.

**Esimerkki 1.4606**

Tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) on koronavirus, joka aiheuttaa kylkiluiden surkastumista, jota seuraa kryptojen liikakasvu, vähentää suolen ruoansulatusentsyymien toimintaa ja häiritsee suoliston ravintoaineiden imeytymistä. In vivo TGEV kohdistuu ensisijaisesti suolen epiteelisoluihin, joilla on tärkeä rooli glukoosin imeytymisessä apikaalisen ja basolateraalisen Na + -riippuvaisen glukoosin kuljettajan 1 (SGLT1) ja fasilitatiivisen glukoosin kuljettajan 2 (GLUT2) välityksellä. Tässä tutkimuksessa pyrimme siksi arvioimaan TGEV-infektion vaikutuksia glukoosinottoon sekä SGLT1- ja GLUT2-ekspressioon. Tietomme osoittavat, että TGEV-infektio johti glukoosinoton lisääntymiseen ja EGFR:n, SGLT1:n ja GLUT2:n lisääntyneeseen ilmentymiseen. Lisäksi estotutkimukset osoittivat, että EGFR moduloi glukoosinottoa kontrolli- ja TGEV-infektoituneissa soluissa. Lopuksi korkean glukoosin imeytymisen todettiin myöhemmin edistävän TGEV:n replikaatiota. Kilpailevat intressit: Kirjoittajat ovat ilmoittaneet, että kilpailevia etuja ei ole. EGFR- ja SGLT1-proteiini oli dynaaminen. (A) Soluja käsiteltiin PBS: llä, DMSO: lla (100 nM) tai AG1478: lla (100 nM) 37˚C: ssä 48 h: n ajan. Kustakin ryhmästä peräisin oleva elatusaine analysoitiin sitten. (B) Western blot -analyysi p-EGFR:n, EGFR:n, SGLT1:n, GLUT2:n ja β-tubuliinin ilmentymistasoista. Kokeet tehtiin erikseen kolme kertaa. (C) Proteiinibändien intensiteetit kvantifioitiin käyttäen Quantity One- ja SPSS-ohjelmistoa. (D) Solut transfektoitiin shEGFR:llä, shEGFR-kontrollilla, pLVX-EGFR:llä tai pLVX-EGFR-kontrollilla. 48 tunnin inkubaation jälkeen kunkin ryhmän ja mock-infektoitujen solujen elatusaine analysoitiin. (E) p-EGFR:n, EGFR:n, SGLT1:n, GLUT2:n ja β-tubuliiniproteiinien ilmentymistasot arvioitiin western blot -analyysillä. Kokeet tehtiin erikseen kolme kertaa. (F) Proteiinibändien intensiteetit kvantifioitiin käyttäen Quantity One- ja SPSS-ohjelmistoa. (G) IPEC-J2-soluja käsiteltiin floritsiinilla (500 μM) 37˚C:ssa 48 tunnin ajan, ja kunkin ryhmän elatusaine analysoitiin. (H) SGLT1:n, EGFR:n ja β-tubuliinin ilmentymistasot arvioitiin western blot -analyysillä. (I) Proteiinibändien intensiteetit kvantifioitiin käyttäen Quantity One- ja SPSS-ohjelmistoa. (J) IPEC-J2-soluja käsiteltiin kolmella SGLT1-spesifisellä siRNA-molekyylillä 48 tunnin ajan, ja kunkin ryhmän elatusaine analysoitiin. (K) Western blot -analyysi SGLT1:n, EGFR:n ja β-tubuliinin ilmentymistasoista. (L) Proteiinibändien intensiteetit kvantifioitiin käyttäen Quantity One- ja SPSS-ohjelmistoa. Kukin koe tehtiin erikseen kolme kertaa.

**Tulos**

Tarttuva gastroenteriittivirusinfektio lisää SGLT1- ja GLUT2-ekspressiota glukoosinoton lisäämiseksi.

**Esimerkki 1.4607**

Akuutti hengitysvajaus lisää merkittävästi kuolleisuutta allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen. Vaikka eloonjäämisennuste on ajan myötä parantunut, kuolleisuus on edelleen kohtuuttoman korkea. Varhaisen hengitysvajauksen patofysiologian ymmärtäminen, kohdennetun hoidon mahdollisuudet, riskipotilaan arviointi, noninvasiivisen ylipaineventilaation optimaalinen käyttö, strategiat, joilla parannetaan alveolien rekrytointia, asianmukainen nestehoito, kroonista keuhkosairautta sairastavan potilaan hoito ja - mikä tärkeintä - tehohoidon ja elinsiirtopalveluiden tiimityöskentely voivat parantaa tuloksia. Ó

**Tulos**

Tehohoitoon ja elinsiirtoon perustuva lähestymistapa lasten hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeiseen akuuttiin hengitysvajaukseen.

**Esimerkki 1.4608**

| Reniini-angiotensiinijärjestelmällä (RAS) on keskeinen rooli normaalin fysiologian säätelyssä ja sydän- ja verisuonitautien patogeneesissä. Angiotensiinikonvertaasientsyymi (ACE) 2:lla ja sen tuotteella angiotensiini 1-7:llä uskotaan olevan RAS:n muiden, paremmin tunnettujen ja ymmärrettyjen jäsenten haitallisia vaikutuksia ehkäiseviä vaikutuksia. ACE2:n ja angiotensiini 1-7:n fysiologista ja patologista merkitystä sydän- ja verisuonijärjestelmässä ei täysin tunneta, mutta lukuisat kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet, että näillä komponenteilla on suojaavia vaikutuksia sydämessä ja verisuonissa. Tässä esitetään yleiskatsaus ACE2:n ja angiotensiini 1-7:n perusominaisuuksiin sekä yhteenveto kokeellisista ja kliinisistä tutkimuksista saaduista todisteista, jotka koskevat erilaisia patologisia tiloja, kuten verenpainetautia, ateroskleroosia, sydänlihaksen uudelleenmuotoilua, sydämen vajaatoimintaa, iskeemistä aivohalvausta ja diabetes mellitusta. ACE2:n välityksellä tapahtuvalla angiotensiini II:n katabolialla on todennäköisesti merkittävä rooli sydän- ja verisuonten suojelussa, kun taas angiotensiini 1-7:n aiheuttamien vaikutusten olennaisia toimintoja ja signalointimekanismeja ei ole lopullisesti määritetty. ACE2-angiotensiini 1-7 -reitti saattaa kuitenkin olla hyödyllinen terapeuttinen kohde sydän- ja verisuonitautien hoidossa, erityisesti potilailla, joilla on yliaktiivinen RAS.

**Tulos**

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi 2 ja angiotensiini 1-7: uudet terapeuttiset kohteet.

**Esimerkki 1.4609**

Glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasi (GAPDH) on tunnustettu muuttumattomaksi sisäiseksi kontrolliksi erilaisissa geeniekspressiotutkimuksissa, koska sillä on klassinen rooli glykolyyttisessä aineenvaihdunnassa. Viime aikoina on kuitenkin osoitettu, että tämä entsyymi on monitoiminen proteiini, joka osallistuu erilaisiin muihin kuin glykolyyttisiin toimintoihin. Tässä tutkimuksessa luonnehdittiin GAPDH:n mRNA:n kahta paralogista isoformia merieläimen teleostilajista, kivisimppulasta (Oplegnathus fasciatus; Perciformes), ja tutkittiin niiden transkriptiovasteet bakteeri- ja virusinfektioihin. Rockbream GAPDH1- ja GAPDH2-cDNA:t koodasivat vastaavasti 333 ja 335 aminohappoa, ja näiden kahden isoformin aminohapposekvenssi-identiteetti oli 74 %. Kahden isomuodon GAPDH-mRNA:ta havaittiin kaikkialla kaikissa tutkituissa kudoksissa, mutta niiden ilmentymistasot vaihtelivat melko paljon kudosten välillä. Reaaliaikaisen RT-PCR-analyysin perusteella rbGAPDH1:n transkriptioon eivät vaikuttaneet bakteerien (Escherichia coli, Edwardsiella tarda, Vibrio anguillarum tai Streptococcus iniae) eivätkä virusten (rockbream iridovirus; RBIV) aiheuttamat haasteet. Päinvastoin, rbGAPDH2:n mRNA-ekspressio oli kuitenkin merkittävästi lisääntynyt maksassa bakteeri-infektioiden seurauksena (jopa 25-kertaisesti) ja sekä maksassa (yli kuusinkertaisesti) että munuaisissa (jopa viisinkertaisesti) virusinfektion seurauksena. Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että teleostin GAPDH-isoformit voivat myös mahdollisesti osallistua immuunijärjestelmän muokkaamiseen erityisesti tulehdusreaktioiden osalta, mikä eroaa sen klassisesta glykolyyttisestä tehtävästä.

**Tulos**

Kahden glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasin mRNA:n erilainen modulointi vasteena bakteeri- ja virushaasteisiin merieläimen Oplegnathus fasciatus (Perciformes) -lajissa.

**Esimerkki 1.4610**

Taustaa. Kawasakin taudille (KD) on ominaista tuntemattoman etiologian systeeminen vaskuliitti. Aiemmat tutkimuksemme osoittivat, että CD40-ligandin ilmentyminen CD4+ T-soluissa korreloi sepelvaltimovaurion (CAL) ja taudin etenemisen kanssa KD:ssä. Muissa japanilaisissa tutkimuksissa ehdotettiin CD40L:n roolia CAL:n patogeneesissä, ja tämä saattaa auttaa selittämään KD:hen sairastuneiden miesten liian suuren määrän, mutta sitä ei voida toistaa taiwanilaisessa väestössä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin CD40-polymorfismia KD:ssä ja CAL:n muodostumisessa. Menetelmät. Yhteensä 950 koehenkilöä (381 KD-potilasta ja 569 kontrollihenkilöä) tutkittiin CD40:n kahden merkitsevän yksinukleotidipolymorfismin (tSNP) (rs4810485 ja rs1535045) tunnistamiseksi TaqManin allelidiskriminointimäärityksellä. Tulokset. CD40:n tSNP:n (rs1535045) osalta havaittiin merkitsevä yhteys kontrollien ja KD-potilaiden välillä (P = 0,0405, dominoiva malli). KD-potilailla CD40:n polymorfismit (rs4810485) osoittivat merkittävää yhteyttä CAL:n muodostumiseen (P = 0,0436, resessiivinen malli). Haaplotyyppianalyysi ei tuottanut merkitsevämpiä tuloksia CD40:n polymorfismien ja KD:n alttiuden/sairausaktiivisuuden välillä. Päätelmät. Tämä tutkimus osoitti ensimmäistä kertaa, että CD40:n polymorfismit ovat yhteydessä alttiuteen sairastua KD:hen ja CAL:n muodostumiseen taiwanilaisessa väestössä.

**Tulos**

Kliininen tutkimus CD40-geenin polymorfismit, jotka liittyvät alttiuteen ja Kawasakin taudin sepelvaltimoleesioihin taiwanilaisessa väestössä, cientificWorldJOURNAL

**Esimerkki 1.4611**

Martinez, M.L. ja Weiss, R.C., 1993. Kissan tarttuvan vatsakalvotulehdusviruksen osoittaminen soluviljelmistä ja kokeellisesti tartunnan saaneiden kissojen perifeerisen veren mononukleaarisista leukosyyteistä biotinyloitua eDNA-koetinta käyttäen. Vet. Microbiol. 34: 259-271. Dot blot -hybridisaatiomäärityksellä, jossa käytettiin biotinyloitua cDNA-koetinta, pystyttiin havaitsemaan kissan tarttuvan peritoniittiviruksen (F1PV) RNA:ta Felis catusin koko sikiön (fcwf-4) soluissa, jotka oli infektoitu F1PV-isolaateilla DF2, 79-1146, UCDI ja UCD2. Koetin hybridisoitui pisteblot-testissä läheisesti sukulaisen kissan coronaviruksen, kissan enterokoronaviruksen (FECV)-79-1683 nukleiinihapon kanssa. Koettimen rakentamiseksi kloonattiin molekyylisesti 2,5 kilobaasin cDNA, joka oli valmistettu FIPV-DF2:n genomisesta RNA:sta. Rekombinantti cDNA-klooni pilkottiin restriktioendonukleaasi Rsa I:llä, ja 870 baseparin Rsa 1 -fragmentti eristettiin vektorin DNA:sta agaroosielektroforeesilla ja lasimaitopuhdistuksella. Tämä fragmentti oli komplementaarinen nukleokapsidigeenin 3' kolmen neljäsosan kanssa. Hybridisointikoetin valmistettiin satunnaisperustein leimaamalla biotiini-I 1-dUTP:n läsnäollessa. Käyttämällä avidinalkaliinifosfataasikonjugaattia ja kemilumiinisenttistä substraattidetektorijärjestelmää virus voitiin havaita jo 3000 infektoituneesta solusta. In vivo -tutkimuksessa koetinta käytettiin FIPV:n RNA:n havaitsemiseen perifeerisen veren mononukleaarisissa leukosyyteissä (PBML), jotka oli eristetty eri infektion jälkeisinä päivinä (PID) kissoista, jotka oli kokeellisesti infektoitu FIP:tä tuottavalla koronavirusisolaatilla FIPV-79-1146 tai FIPV-DF2. Viruksen RNA:ta voitiin havaita vain 12 000:ssa PBML:ssä, joka oli eristetty kissoista PID 7:ssä, ja 50 000:ssa PBML:ssä PID 22:ssa. Hybridisaatiotulosten ja ennusteen tai taudin vakavuuden välillä näytteenottohetkellä ei kuitenkaan ollut johdonmukaista yhteyttä. Huolimatta jonkinasteisesta ristiinhybridisaatiosta FECV:n RNA:n kanssa tämän koettimen pitäisi olla hyödyllinen FIP:n diagnosoinnissa, koska FECV:llä infektoituneista kissoista ei todennäköisesti tule vireemisiä.

**Tulos**

Kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen virusinfektion osoittaminen soluviljelmistä ja kokeellisesti tartunnan saaneiden kissojen perifeerisen veren mononukleaarisista leukosyyteistä biotinyloitua eDNA-koetinta käyttäen.

**Esimerkki 1.4612**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan HSR-palvelujen vaikutusta matkailun alueelliseen vuorovaikutukseen Pekingin ja Tianjinin välillä Kiinassa. Tiedot kerättiin virallisista tilastoraporteista. Tutkimuksessa kehitettiin johdantomenetelmä, ja useita indeksejä, kuten matkailun keskikeskus ja matkailun vakioetäisyys, käytetään edelleen mittaamaan ajallis-paikallisia muutoksia kahden vierekkäisen kaupungin välillä. Tuloksista käy ilmi, että Pekingin ja Tianjinin väliseen dynaamiseen matkailun alueelliseen vuorovaikutukseen ovat vaikuttaneet monet tekijät, kuten väestö, matkakohteen houkuttelevuus, käytettävissä olevat tulot ja tulojousto, matkailijavirtojen kotimaisen ja kansainvälisen alueellisen rakenteen muutokset sekä se, miten matkakohteiden hallinnointiorganisaatiot reagoivat muutoksiin. Tutkimuksella on vaikutuksia sekä kaupunkiliikenteen että matkailun kehittämisen tutkimukseen ja käytäntöön.

**Tulos**

Suurnopeusjunan vaikutus matkailun aluerakenteisiin kahden vierekkäisen suurkaupungin välillä Kiinassa: Peking ja Tianjin

**Esimerkki 1.4613**

Kuvataan patologiset, immunosytokemialliset ja mikrobiologiset löydökset 32 tapauksessa, joissa vasikan keuhkokuume liittyi Haemophilus somnus -infektioon. Suurin osa tapauksista löydettiin kuolleena tai kuoli äkillisesti alkaneen, alle 24 tuntia kestäneen keuhkokuumeen jälkeen. Tapauksissa esiintyi eksudatiivista keuhkoputkentulehdusta, ja tapaukset voitiin jakaa kahteen pääryhmään histopatologisten ja immunosytokemiallisten piirteiden perusteella. Ryhmässä A tapauksia hallitsivat nekrotisoiva bronkioliitti, hengitysteiden ja alveolien eksudaatin rappeutuminen ja nekroosi, vaikea alveoliitti, jossa oli rappeutuneiden basofiilisten solujen kerääntymiä, interstitiaaliset tulehdusmuutokset ja H. somnus -antigeenin laaja levinneisyys hengitysteissä ja alveoleissa. Ryhmässä B nekrotisoivat ja degeneratiiviset muutokset olivat paljon vähäisempiä ja lievempiä, ja yleisilme oli märkivä keuhkoputkentulehdus, jossa H. somnus -antigeenin levinneisyys keuhkoissa oli paljon vähäisempää. Alveolaarista turvotusta, hyaliinikalvon muodostumista ja alveoliepiteelin hyperplasiaa esiintyi useiden vasikoiden keuhkojen kaudodorsaalisilla alueilla. Niiden keuhkojen histopatologiassa, joissa H. somnus oli ainoa isolaatti, ja niiden keuhkojen histopatologiassa, joissa H. somnus oli eristetty yhdessä muiden bakteeripatogeenien kanssa, ei havaittu merkittäviä eroja.

**Tulos**

Haernophilus sornnus -infektioon liittyvän vasikan keuhkokuumeen patologiset, immunosytokemialliset ja mikrobiologiset löydökset.

**Esimerkki 1.4614**

Hevosten koronavirusta (ECoV) pidetään varsojen suolistoperäisenä patogeenina, ja se on vasta äskettäin yhdistetty aikuisten hevosten infektioihin. Seroprevalenssitietoja tarvitaan, jotta voidaan ymmärtää paremmin ECoV:n epidemiologiaa aikuisilla hevosilla, arvioida diagnostisia menetelmiä ja kehittää ehkäiseviä toimenpiteitä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia ECoV:n seroprevalenssia ja valikoivia riskitekijöitä 5247 terveellä aikuisella hevosella Yhdysvalloissa käyttämällä äskettäin käyttöön otettua ja validoitua IgG-entsyymi-immunosorbenttimääritystä. Tässä tutkimuksessa analysoituja esiintyvyystekijöitä olivat maantieteellinen alue, ikä, rotu, sukupuoli ja käyttö. Yhteensä 504/5247 hevosta (9,6 %) testattiin seropositiivisiksi. Maantieteellinen alue (Keskilänsi; P = 0,008), rotu (vetohevoset; P = 0,003) ja hevosten erityiskäyttö (karjatila/maatila, P = 0,034; jalostuskäyttö, P = 0,016) olivat kaikki tilastollisesti merkitseviä riskitekijöitä seropositiivisuudelle.

**Tulos**

Hevosten koronavirustartunnan seroprevalenssi ja riskitekijät terveillä hevosilla Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.4615**

Mononegavirusten L-proteiini sisältää kaikki genomin replikaation ja transkription katalyyttiset toiminnot. Se sisältää kuusi konservoitunutta domeenia (CR-I - -VI; kuva 1a ). CR-III on yhdistetty polymeraasi- ja polyadenylaatioaktiivisuuteen, CR-V mRNA:n peittämiseen ja CR-VI kapseleiden metylaatioon. On kuitenkin huonosti tiedossa, miten nämä toiminnot ovat organisoituneet. Tässä esitellään 2,2 Å:n röntgenrakenne ja toiminnot CR-VI þ:stä, ihmisen Metapneumovirus L:n osasta, joka koostuu CR-VI:stä ja sen C-päässä olevasta heikosti konservoituneesta alueesta, þ-domeenista. CR-VI-domeenilla on metyylitransferaasipoimu, joka sisältää tyypillisen S-adenosyylimetioniinin sitomiskohdan ( SAM P) lisäksi myös uudenlaisen taskun ( NS P), johon voi mahtua nukleosidi. CR-VI:ltä puuttuu ilmeinen cap-sitoutumiskohta, ja metylointiin meneviä nukleotideja pidättävä SAM P:n liitoskohta ( SUB P) on epätavallisen kapea, koska þ-domeeni on ylettyvä. CR-VI þ metylisoi peräkkäin capit niiden 2 0 O- ja N7-asemissa, ja sillä on myös nukleotiditrifosfataasiaktiivisuutta.

**Tulos**

ARTICLE Mononegaviralesin olennaisen L-proteiinidomeenin röntgenrakenne ja toiminta

**Esimerkki 1.4616**

Sarja uusia ketoprofeenijohdannaisia 4aj, joilla on sekä amidi- että karbamaattifunktioita, valmistettiin käyttämällä bentsotriatsolimenetelmää karboksyyli- ja hydroksiryhmien aktivoimiseksi. Ketoprofeenin selektiivinen pelkistäminen tuotti hydroksijohdannaisen 2, joka reaktiossa yhden tai kahden moolin 1-bentsotriatsolikarboksyylihappokloridin (1) kanssa antoi bentsotriatsolijohdannaiset 3a ja 3b. Yhdisteistä 3a ja 3b eri amiinien kanssa saatiin amidokarbamaatteja 4a-j. Antioksidatiiviset seulonnat osoittivat, että valmistetuilla yhdisteillä 3b ja 4a-j on erinomainen lipidiperoksidaation esto 0,1 mM:n pitoisuudessa, yli 95 % aromaattisia, sykloalkyyli- tai heterosyklisiä substituentteja sisältävien johdannaisten osalta. Kahdella yhdisteellä, 3b ja 4g, on myös korkea soijan lipoksigenaasin estoaktiivisuus (95 ja 83,5 %). Toisaalta ketoprofeenin amidokarbamaattijohdannaiset osoittavat vain heikkoa pelkistävää aktiivisuutta 1,1-difenyyli-2-pikryylihydrazyyliradikaaleja vastaan. Testatuilla yhdisteillä ei havaittu selektiivisiä antiviraalisia vaikutuksia monenlaisia DNA- ja RNA-viruksia vastaan. Useimmilla yhdisteillä oli kohtalainen (IC 50 : 10-25 lM) sytostaattinen aktiivisuus.

**Tulos**

Ketoprofeenin uudet amidokarbamaattijohdannaiset: synteesi ja biologinen aktiivisuus

**Esimerkki 1.4617**

Wuhanissa vuoden 2019 lopussa tapahtuneesta uuden koronaviruksen aiheuttamasta epidemiasta on tullut kiireellinen julkinen tapahtuma, joka on maailmanlaajuinen huolenaihe. Epidemian muuttuvien tietojen vuoksi ei kuitenkaan ole tieteellistä arviota epidemian parantumisasteesta ja kuolemantapausten määrästä. Tässä tutkimuksessa ehdotetaan menetelmää COVID-19-epidemian parantumisasteen ja kuolemantapausten määrän arvioimiseksi. Paranemisasteen arvioinnissa käytetään tiettynä päivänä tapahtuneiden kumulatiivisten päästöjen suhdetta tiettynä päivänä tapahtuneiden kumulatiivisten päästöjen ja ennen j päivää tapahtuneiden kumulatiivisten kuolemantapausten summaan. Lisäksi voidaan arvioida myös kuolemantapaussuhde. Simulointilaskelmien jälkeen j on tilastollisesti sopiva, kun se on 8-10, ja se on myös kliinisesti sopiva. Kun j on 9, käytettävissä olevien tietojen perusteella voidaan päätellä, että tämän epidemian parantumisaste on noin 93 prosenttia ja kuolemantapausten määrä noin 7 prosenttia. Tätä parannusasteen arviointimenetelmää voidaan käyttää arvioitaessa hoidon tehokkuutta eri lääketieteellisissä järjestelmissä ja eri alueilla, ja sillä on suuri arvo ja merkitys epidemian päätöksenteossa. lääketieteellisten olosuhteiden parantaminen ja runsas kokemus hoidosta, COVID-19-potilaita hoidetaan tehokkaammin. Näin ollen CR kasvaa ja CFR laskee. Kirjoittajat ilmoittavat, että heillä ei ole eturistiriitoja.

**Tulos**

Paranemisasteen ja kuolemantapausten määrän arviointi meneillään olevan COVID-19-epidemian yhteydessä.

**Esimerkki 1.4618**

Taustaa: Hengitystievirusten kausittaisen aktiivisuuden, virusten leviämisen ja sääolosuhteiden välistä suhdetta ei täysin tunneta. Tavoitteet: Tutkia lauhkean ilmaston ulkoilman vaikutusta hengitystieinfektioita aiheuttavien virusten, erityisesti influenssa A:n (IFA), kausittaiseen epidemiologiaan. Tutkimusasetelma: Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 20 062 kliinistä nenänielun pyyhkäisynäytettä, jotka lähetettiin lokakuun 2010 ja heinäkuun 2013 välisenä aikana hengitystiepatogeenien osoittamista varten multipleksi-PCR-paneelin avulla. PCR-tunnistustuloksia verrattiin saman ajanjakson paikallisiin säätietoihin. Tulokset: Alhainen lämpötila ja höyrynpaine (VP) olivat yhteydessä IFA:n, hengitystiesynktioviruksen, metapneumoviruksen, bocaviruksen ja adenoviruksen viikoittaiseen esiintyvyyteen, mutta suhteelliseen kosteuteen ei havaittu yhteyttä. Ihmisen rinoviruksen ja enteroviruksen esiintyvyys oli riippumaton lämpötilasta. Kausittaisten IFA-epidemioiden aikana viikoittainen keskilämpötilan lasku (edelliseen viikkoon verrattuna) oli vahvasti yhteydessä seuraavalla viikolla todettuun IFA-esiintyvyyteen. Päätelmät: Ulkolämpötilan äkillinen lasku saattaa aktivoida vuotuisen influenssaepidemian lauhkeassa ilmastossa helpottamalla aerosolien leviämistä kuivassa ilmassa. Nämä olosuhteet näyttävät vaikuttavan myös muiden hengitystiepatogeenien esiintyvyyteen, mutta eivät ihmisen sarvikuono- tai enteroviruksen esiintyvyyteen, mikä viittaa siihen, että muut tartuntareitit kuin aerosoli voivat olla merkityksellisiä näiden taudinaiheuttajien kannalta.

**Tulos**

Neljän vuoden kausittainen tutkimus ulkoilmaston ja viruksen aiheuttamien hengitystieinfektioiden epidemiologian välisestä suhteesta lauhkeassa ilmastossa.

**Esimerkki 1.4619**

Perustelut: Keuhkonsiirron jälkeen allograftin loukkaukset johtavat yleensä johonkin neljästä histopatologisesta vammamallista: (1) akuutti hyljintä, (2) lymfosyyttinen bronkioliitti, (3) organisoituva keuhkokuume ja (4) diffuusi alveolaarinen vaurio (DAD). Oletimme, että DAD, akuutin keuhkovaurion vakavin muoto, johtaa suurimpaan riskiin saada krooninen keuhkosiirteen toimintahäiriö (CLAD) ja että tyypin I immuunivaste välittää tätä prosessia. Tavoitteet: Selvittää, liittyykö DAD CLAD:iin, ja tutkia CXCR3/ligandibiologian mahdollista roolia. Menetelmät: Kaikkien keuhkonsiirron saaneiden potilaiden transbronkiaaliset biopsiat käytiin läpi. Neljän vammamallin ja myöhempien lopputulosten välistä yhteyttä arvioitiin käyttämällä suhteellisia vaaramalleja, joissa oli ajasta riippuvia kovariaatteja. CXCR3-ligandien (CXCL9/MIG, CXCL10/IP10 ja CXCL11/ITAC) pitoisuuksia bronkoalveolaarisessa huuhtelussa (BAL) verrattiin allograftin vammamallien ja "terveiden" biopsioiden välillä lineaaristen sekavaikutusten mallien avulla. Näiden kemokiinimuutosten vaikutusta CLAD-riskiin arvioitiin käyttämällä Cox-malleja, joissa sarjamittaukset BAL-mittauksissa olivat ajasta riippuvaisia kovariaatteja. Mittaukset ja tärkeimmät tulokset: Biopsioita otettiin 1585 kappaletta 441 vastaanottajalta, joilla oli 62 DAD-episodia. DAD-episodi oli yhteydessä suurentuneeseen CLAD-riskiin (riskisuhde 3,0; 95 prosentin luottamusväli 1,9-4,7) ja kuoleman riskiin (riskisuhde 2,3; 95 prosentin luottamusväli 1,7-3,0). BAL:n CXCR3-ligandipitoisuudet olivat selvästi koholla DAD:n aikana. Lisäksi näiden kemokiinien pitkäaikainen kohoaminen BAL-nesteen sarjamittauksissa ennusti CLAD:n kehittymistä. Päätelmät: DAD liittyy CLAD:n ja kuoleman riskin huomattavaan lisääntymiseen keuhkonsiirron jälkeen. Tämä yhteys voi johtua osittain poikkeavasta tyypin I immuunivasteesta, johon liittyy CXCR3/ligandeja.

**Tulos**

CXCR3-ligandit liittyvät diffuusin alveolaarisen vaurion jatkumoon kroonisessa keuhkoallograftin toimintahäiriössä.

**Esimerkki 1.4620**

Taustaa: 5′-trifosforyloidut, 2′-5′-sidoksissa olevat oligoadenylaattipolyribonukleotidit (2-5A) ovat keskeisessä asemassa interferonin aiheuttamassa antiviraalisessa 2-5Ajärjestelmässä. 2-5A:t sitovat ja aktivoivat RNaasi L:ää, joka on virusperäistä ja solujen RNA:ta hajottava endoRNaasi ja johtaa viruksen replikaation estymiseen. 2-5A-järjestelmää kontrolloidaan tiukasti 2-5A:n synteesillä ja hajoamisella. Kun synteesiä välittää 2′-5′-oligoadenylaattisyntetaasiperheen entsyymit, hajoamista näyttää organisoivan useat entsyyminukleaasit, mukaan lukien fosfodiesteraasi 12, ektonukleotidipyrofosfataasi/fosfodiesteraasi 1 ja A-kinaasiankkurointiproteiini 7. Tulokset: Tässä esitellään määritystyökaluja solujen 2-5A-tasoja säätelevien entsyymien tunnistamiseksi ja luonnehtimiseksi. Kuvaillaan menettely 2′-5′-oligoadenylaattien tuottamiseksi, joita käytetään sitten substraatteina syntetaasi- ja nukleaasiaktiivisuutta mittaavien entsyymimääritysten kehittämisessä ja demonstroinnissa. Syntetaasimääritykset tuottavat vain yhden reaktiotuotteen, mikä mahdollistaa entsyymien erittäin tarkan kineettisen arvioinnin. Esittelemme määrityksen, jossa substraatteina käytetään dATP:tä ja A(pA) 3 -tetrameerin ydintä ja joka edellyttää A(pA) 3 :n eristämistä etukäteen. Esitetään myös syntetaasimääritys, jossa substraatteina käytetään kumpaakin dNTP:tä erikseen yhdessä NAD+:n kanssa. Nukleaasireaktioissa hyödynnetään eristettyjä 2′-5′-oligoadenylaatteja tuottamalla lyhyempien reaktiotuotteiden seos, joka erotetaan ioninvaihtokromatografialla entsyymiaktiivisuuden määrittämiseksi. Määritysten demonstrointiin käytetään puhdistettua ihmisen 2′-5′-oligoadenylaattisyntetaasia ja puhdistettua ihmisen fosfodiesteraasi 12:ta sekä näitä proteiineja ilmentäviä raakauutteita. Päätelmät: Tämä asiakirja sisältää määritystyökalupaketin solujen 2-5A-tasoja säätelevien syntetaasien ja nukleaasien tunnistamiseksi ja karakterisoimiseksi. Testit esitetään molemmille entsyymiperheille. Testejä voidaan käyttää myös käsittelemään OAS-entsyymien laajempaa solutason roolia, joka perustuu näille proteiineille ominaiseen moninkertaiseen substraattispesifisyyteen. Avainsanat: 2′-5′-oligoadenylaattisyntetaasi (OAS), 2′-5′-oligoadenylaattinukleaasi, 5′-trifosforyloitu, 2′-5′-sidoksissa olevat oligoadenylaattipolyribonukleotidit (2-5A), 2-5A:n 5′-defosforyloituneet muodot (2-5A:n ydinmolekyylit), entsyymimääritykset.

**Tulos**

Entsyymimääritykset 2-5A:n ja muiden 2′-5′ oligonukleotidien synteesiä ja hajoamista varten

**Esimerkki 1.4621**

Taustaa: Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on tappava immuunivälitteinen sairaus, jonka aiheuttaa kissojen koronavirus (FCoV). Tällä hetkellä ei ole saatavilla todistetusti tehokasta hoitoa. Etsittäessä aineita, jotka voisivat osoittautua kliinisesti tehokkaiksi FCoV-infektiota vastaan, suunniteltiin ja syntetisoitiin viisi analogista päällekkäistä peptidiä, jotka perustuvat FCoV:n piikkiproteiinin oletettuun heptad repeat 2 (HR2) -sekvenssiin, ja arvioitiin niiden antiviraalista tehoa. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa tehtiin plakkien vähenemismääritys ja MTT (3-(4,5-dimetyylitatsoli-2-yyli)-2,5-difenyylitetratsolibromidi) -sytotoksisuusmääritys. Peptidit valittiin plakkien vähentämismäärityksen avulla estämään Feline coronavirusinfektiota. Tulokset osoittivat, että peptidi (FP5) alle 20 μM:n pitoisuuksina esti viruksen replikaation jopa 97 prosentilla. Tehokkaimman antiviraalisen vaikutuksen osoittanut peptidi (FP5) yhdistettiin tunnetun viruslääkkeen, ihmisen interferoni-α:n (IFN-α) kanssa, ja havaittiin merkittävä synergistinen antiviraalinen vaikutus. Tietomme viittaavat siihen, että synteettinen peptidi FP5 voisi olla arvokas lisä nykyisiin FIP:n ehkäisymenetelmiin.

**Tulos**

Peptidit, jotka vastaavat kissan koronaviruksen piikkiproteiinin ennustettua Heptad Repeat 2 -domeenia, ovat tehokkaita virusinfektion estäjiä.

**Esimerkki 1.4622**

Lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) kuuluu Coronaviridae-heimoon. IBV:n prototyyppikannan M41 S1-proteiinista on tunnistettu sitoutumisdomeeni, joka välittää viruksen kiinnittymistä reseptoriinsa. Tässä tutkimuksessa tunnistimme tämän sitoutumisalueen eri kannassa sekä soluproteiinit, jotka ovat vuorovaikutuksessa sen kanssa. Ensin ekspressoimme M41:n ja toisen isolaatin, SCZJ3:n, S1 N -proteiinit (jäännökset 19-270) ja vertasimme rekombinanttien S1 N -M41 ja S1 N -SCZJ3:n sitoutumiskykyä isäntäkudoksiin. Proteiinien histokemia osoitti, että sekä S1 N -M41 että S1 N -SCZJ3 pystyivät sitoutumaan keuhkoihin ja munuaisiin ja että rekombinantti S1 N -SCZJ3:lla oli erityinen värjäytymiskuvio proventrikulaarissa. Rekombinantti S1 N -SCZJ3:n avulla puhdistettiin sitten sitoutumiseen liittyviä proteiineja keuhkoista, munuaisista ja proventriculusista. Affiniteettikromatografiamäärityksen avulla kudosten kokonaisproteiineista saatiin kaksi yhteistä, noin 60 kDa:n ja 70 kDa:n kaistaa. Nämä proteiinikaistaleet tunnistettiin nestekromatografialla yhdistettynä tandem-massaspektrometriaan (LC-MS/MS) proteiinidisulfidi-isomeraasiksi (PDI) ja lämpösokkiproteiini 70:ksi (HSP70). Lopuksi havaittiin, että SCZJ3:n aiheuttama kanan alkion munuaissolujen (CEK) infektio estettiin anti-HSP70:n mutta ei anti-PDI:n polyklonaalisella vasta-aineella. Nämä tiedot osoittavat, että HSP70 on osa IBV:n reseptorikompleksia, ja ne saattavat auttaa ymmärtämään IBV:n S-välitteisen soluun pääsyn mekanismia.

**Tulos**

Lämpösokkiproteiini 70 spesifisistä patogeeneistä vapaiden kanojen keuhkoissa ja munuaisissa on reseptoriin liittyvä proteiini, joka on vuorovaikutuksessa tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen piikkiproteiinin sitoutumisalueen kanssa.

**Esimerkki 1.4623**

Meliacine (MA), Melia azedarach L.:n osittain puhdistetuissa lehtiuutteissa esiintyvä viruksenvastainen periaate, ehkäisee hiirillä herpeettisen stroomaalisen keratiitin (HSK) kehittymistä vähentämällä viruksen aiheuttamaa viruskuormaa silmässä ja viruksen aiheuttaman immunopatologisen reaktion aiheuttamien vaurioiden vakavuutta. MA-puhdistuksesta saadulla tetranortriterpenoidilla 1-kinnamoyyli-3,11-dihydroksimelakarpinilla (CDM) on herpeksen vastaisia vaikutuksia ja se estää ydintekijä B:n (NF-B) aktivoitumista HSV-1-infektoituneissa sidekalvosoluissa. Laajentaaksemme käsitystämme CDM:n biologisista ominaisuuksista tutkimme sen HSV-1:n vastaista aktiivisuutta sekä vaikutusta NF-B:n aktivaatioon ja sytokiinien eritykseen, jotka viruksen (HSV-1) ja viruksen (LPS) aiheuttamat ärsykkeet saavat aikaan sarveiskalvosoluissa ja makrofageissa. CDM:llä oli voimakas anti-HSV-1-vaikutus sarveiskalvosoluihin ja se esti NF-B:n translokaation ytimeen, mikä johti IL-6:n tuotannon vähenemiseen. Lisäksi CDM näytti moduloivan IL-6- ja TNF-␣-vasteita makrofageissa riippumatta siitä, oliko ne infektoitu HSV-1:llä tai stimuloitu LPS:llä. CDM ei kuitenkaan vaikuttanut NF-B:n aktivoitumiseen näissä soluissa, mikä viittaa siihen, että vaihtoehtoinen NF-B-solujen signalointireitti olisi mukana sytokiinituotannon moduloinnissa. Päättelemme, että CDM toimisi sen antiviraalisen vaikutuksen lisäksi immunomoduloivana yhdisteenä, joka olisi vastuussa jo raportoidusta hiirten HSK:n paranemisesta.

**Tulos**

Luonnollinen tetranortriterpenoidi, jolla on immunomoduloivia ominaisuuksia mahdollisena HSV:n vastaisena aineena.

**Esimerkki 1.4624**

Raportoimme Guangdongin maakunnassa Kiinassa tehdystä tutkimuksesta, jonka tarkoituksena oli luonnehtia käyttäytymistä ja käsityksiä, jotka liittyvät pandemiapotentiaalisten taudinaiheuttajien leviämiseen erittäin alttiissa ihmispopulaatioissa eläimen ja ihmisen rajapinnassa. Riskitekijä- ja altistumiskysely tehtiin henkilöille, jotka altistuvat paljon luonnonvaraisille eläimille. Serologiset testit suoritettiin useiden luonnonvaraisten eläinten viruspatogeenien aikaisempien tartuntojen arvioimiseksi. Seurantaserologiaa tehtiin kohortin osajoukolle sekä henkilöiden läheisille kontakteille. Tutkimukseen osallistui 1312 henkilöä. Kontakteja monenlaisiin villieläinlajeihin raportoitiin sekä ammatillisissa että satunnaisissa yhteyksissä. Niiden henkilöiden osuus, jotka olivat seropositiivisia jollekin testatuista luonnonvaraisten eläinten taudinaiheuttajista, oli noin 4,0 prosenttia. Teurastajina työskentelevien henkilöiden seropositiivisuus oli kuitenkin 9,0 % vähintään yhdelle kiinnostavalle taudinaiheuttajalle. Sen sijaan metsästäjinä työskentelevien henkilöiden seropositiivisuusaste oli alhaisempi. Tutkimusväestön keskuudessa useat muut käyttäytymismuodot korreloivat seropositiivisuuden kanssa, mukaan luettuna kosketus tiettyihin luonnonvaraisiin eläinlajeihin, kuten kenttärottiin. Nämä tulokset osoittavat, että on tarpeen tutkia tarkemmin tiettyjen toimintojen zoonoosiriskejä, jotka liittyvät villieläinkontakteihin, ja ymmärtää paremmin teurastajina työskentelevien henkilöiden riskejä villieläinlajien kanssa.

**Tulos**

Serologinen ja käyttäytymisriskitutkimus Kiinassa luonnonvaraisiin eläimiin kosketuksissa olevien työntekijöiden keskuudessa.

**Esimerkki 1.4625**

Isännän reaktiot voivat osaltaan vaikuttaa virusinfektion vakavuuteen, kun synnynnäiset viruksenvastaiset mekanismit eivät pysty tunnistamaan ja rajoittamaan patogeeniä, kun kehittyy voimakas systeeminen tulehdus, joka johtaa verenkierron pettämiseen, tai kun kudosvaurio johtuu liian voimakkaista soluvälitteisistä immuunivasteista. Suuren läpimitan genomiikan menetelmiä käytetään nykyään tunnistamaan biokemiallisia reittejä, jotka ovat tehottomien tai vahingollisten isäntävasteiden taustalla useissa akuuteissa ja kroonisissa virusinfektioissa. Tässä artikkelissa tarkastellaan viimeaikaisia geeniekspressiotutkimuksia vuoden 1918 H1N1-influenssasta ja Ebola-verenvuotokuumeesta soluviljelmissä ja eläinmalleissa ja keskitytään siihen, miten genomiikan kokeita voidaan käyttää lisäämään ymmärrystä mekanismeista, joiden avulla nämä virukset voivat aiheuttaa nopeasti ylivoimaisen infektion. Erityistä huomiota kiinnitetään siihen, miten tyypin I IFN-vasteiden kiertäminen infektoituneissa soluissa saattaa edistää tulehdusreaktioiden yliaktivoitumista. Tässä artikkelissa tarkastellaan viimeaikaista tutkimusta ja kuvataan, miten tulevia tutkimuksia voitaisiin räätälöidä infektoituneen solun ja sen ympäristön välisen suhteen ymmärtämiseksi, ja siinä käsitellään sitä, miten nopeasti kasvava korkean läpimenon genomiikan ala voi edistää vakavien, akuuttien virusinfektioiden täydellisempää ymmärtämistä ja tunnistaa uusia kohteita terapeuttisia toimenpiteitä varten.

**Tulos**

Suuren läpimenon genomiikan sovellukset viruslääketieteelliseen tutkimukseen: viruslääketieteellisten vasteiden kiertäminen ja tulehduksen aktivoituminen fulminantin RNA-virusinfektion aikana.

**Esimerkki 1.4626**

Kiinnostus lepakkoihin liittyviä viruksia kohtaan on lisääntynyt huomattavasti viime vuosikymmenen aikana, ja useista lepakkolajeista on löydetty yhä enemmän uusia viruksia. Poxviridae-heimo on suuri, monimuotoinen DNA-virusten perhe, joka voi tartuttaa monenlaisia selkärankaisia ja selkärangattomia eläimiä. Tähän mennessä on kuvattu vain muutamia dokumentoituja havaintoja rokkoviruksista lepakkopopulaatioissa kolmella eri mantereella (Amerikassa, Afrikassa ja Australiassa). Nämä virukset ovat fylogeneettisesti erilaisia, ja niillä on erilaisia kliinisiä vaikutuksia isäntäeläimiinsä. Tässä raportoimme Pohjois-Italiassa hyönteissyöjälepakosta (Hypsugo savii) havaitun uuden poksiviruksen eristämisestä, lähes täydellisestä genomin sekvensoinnista ja annotoinnista. Virus nimetään alustavasti Hypsugopoxvirukseksi (HYPV) sen lepakkolajin mukaan, josta se eristettiin. Lähes täydellinen genomi on kooltaan 166 600 nt, ja se koodaa 161 geeniä. Genomianalyysit viittaavat siihen, että HYPV kuuluu Chordopoxvirinae-alaperheeseen, ja sen nukleotidi-identiteetti on suurin (85 %) Eptesipoxviruksen (EPTV) kanssa, joka havaittiin mikrolepakosta Eptesicus fuscus WA:ssa, Yhdysvalloissa, vuonna 2011. Tähän mennessä HYPV on ensimmäinen lepakoista Euroopassa havaittu poxvirus, joten sen virusekologiaa ja tautiyhteyksiä olisi tutkittava tarkemmin.

**Tulos**

Hypsugopoxvirus: Hypsugo savii -kasvintuhoojasta Italiassa eristetty uusi rokkovirus.

**Esimerkki 1.4627**

Kliinisiä tietoja MERS-CoV-infektioista on niukasti. Raportoimme 47 MERS-CoV-infektiotapauksen epidemiologiset, demografiset, kliiniset ja laboratorio-ominaisuudet, yksilöimme tietämyksen puutteet ja määrittelemme tutkimuksen painopisteet. Tiivistimme ja analysoimme epidemiologiset, demografiset, kliiniset ja laboratoriotiedot Saudi-Arabiasta 1. syyskuuta 2012 ja 15. kesäkuuta 2013 välisenä aikana raportoiduista sporadisista, kotitalouksien, yhteisöjen ja terveydenhuoltoon liittyvistä MERS-CoV-infektioista. Tapaukset todettiin MERS-CoV:n saaneiksi reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Tulokset Tunnistettiin 47 henkilöä (46 aikuista, yksi lapsi), joilla oli laboratoriossa todettu MERS-CoV-tauti; 36 (77 %) oli miehiä (miesten ja naisten suhde 3-3:1). 28 potilasta kuoli, eli kuolleisuusaste oli 60 prosenttia. Tapausten kuolleisuus kasvoi iän kasvaessa. Tulkinta MERS-CoV:n aiheuttama tauti ilmenee monin eri kliinisin oirein, ja siihen liittyy huomattava kuolleisuus potilailla, jotka on otettu hoitoon ja joilla on muita sairauksia. Epidemiologiaa, yhteisöllistä esiintyvyyttä sekä infektion ja taudin kliinistä kirjoa koskevat tietomme ovat hyvin puutteellisia, ja ne on määriteltävä pikaisesti. Rahoitus Ei ole. 13: 752-61

**Tulos**

Epidemiologiset, demografiset ja kliiniset ominaisuudet 47:ssä Saudi-Arabiassa todetussa Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirustapauksessa: kuvaileva tutkimus.

**Esimerkki 1.4628**

TiO 2:n fotokatalyyttistä aktiivisuutta parannettiin Ag-metallien seostamisella. TiO 2 ja Ag-dopioitu TiO 2 päällystettiin huokoiseen polyuretaaniin (PU) käyttäen C-Si-O-Ti-sidoksia. Fotokatalyytin lisääntynyt adsorptiokyky johtui PU:n huokoisuudesta. E. coli -bakteerin poistaminen aerosolista tapahtui ainoastaan adsorptiolla PU:lla ja TiO 2 /PU:lla. Näkyvässä valossa E. coli poistui adsorptiolla ja valohapettamalla Ag-TiO 2 /PU:lla. Tutkimme uutta lähestymistapaa syntetisoimalla integroidun materiaalin, joka voisi toimia sekä adsorbenttina että fotokatalyyttisenä materiaalina, bioaerosolien puhdistukseen näkyvän valon olosuhteissa. Ag:tä käytettiin dopingaineena TiO 2 :n fotokatalyyttisen aktiivisuuden lisäämiseksi, mikä johti seostetun TiO 2 :n korkeaan fotokatalyyttiseen aktiivisuuteen myös näkyvän valon aikana. Näkyvässä valossa seostettu TiO 2 -fotokatalyytti voi tuottaa hapettumisreaktioihin osallistuvia oksiradikaaleja, jotka hajottavat bakteerien tärkeitä orgaanisia komponentteja, mikä johtaa bakteerien kuolemaan tai poistamiseen aerosolista. Adsorptio-ominaisuus integroitiin parannettuun TiO 2 -fotokatalyyttiin käyttämällä polyuretaania (PU), hunajakennorakenteista materiaalia, substraattina seostetun TiO 2 :n pinnoitusprosessissa. Kolmea materiaalia, mukaan lukien koskematon PU, TiO 2 -pinnoite PU:lla (TiO 2 /PU) ja Ag-dopioitu TiO 2 -pinnoite PU:lla (Ag-TiO 2 /PU), käytettiin poistamaan Escherichia coli -bakteeria aerosolista näkyvän valon alla. Pimeissä olosuhteissa PU:n, TiO 2 /PU:n ja Ag-TiO 2 /PU:n E. coli -bakteerin poistokapasiteetit aerosolista olivat vastaavasti 1,2 Â 10 5, 2,7 Â 10 5 ja 6,2 Â 10 5 (CFU/cm 3 ). Näkyvän valon säteilytyksessä PU:n, TiO 2 /PU:n ja Ag-TiO 2 /PU:n E. coli -bakteerin poistokapasiteetit aerosolista olivat vastaavasti 1,2 Â 10 5, 2,7 Â 10 5 ja 1,8 Â 10 6 (CFU/cm 3 ). TiO 2 /PU:n ja Ag-TiO 2 /PU:n poistokapasiteetin paraneminen PU:hun verrattuna johtuu pelkkästä adsorptiosta ja adsorption ja fotokatalyyttisen aktiivisuuden yhdistelmästä.

**Tulos**

Adsorption ja valohapetuksen uusi integroitu lähestymistapa Ag-TiO 2 /PU:n avulla bioaerosolien poistamiseksi näkyvän valon alaisena.

**Esimerkki 1.4629**

Sisäisen kalvoproteiinin, myeliinin proteolipidin, tietokoneanalyysi osoittaa, että proteolipidiproteiinin oletettujen ekstramembraanisten segmenttien ja useiden virusproteiinien, joista useat tarttuvat ihmisiin, väliset sekvenssit ovat hyvin samankaltaisia. Nämä samankaltaisuudet ovat vielä silmiinpistävämpiä kuin aiemmin raportoidut virusproteiinien ja enkefaliittia aiheuttavan myeliinin perusproteiinin (MBP) väliset samankaltaisuudet. Nämä havainnot yhdessä muiden virusten molekyylijäljittelyä koskevien raporttien kanssa viittaavat siihen, että immunologiset ristireaktiot virusten aiheuttamien vasta-aineiden tai T-solujen ja myeliinin protokolipidin analogisten antigeenisten determinanttien (epitooppien) välillä voisivat olla osallisina multippeliskleroosin tai infektion jälkeisten dkykliinisten oireyhtymien patofysiologiassa. Proteolipidiproteiini Multippeliskleroosi Virusproteiini Myeliinin perusproteiini Aminohapposekvenssi Sekvenssihomologia

**Tulos**

Samankaltaiset aminohapposekvenssit myeliiniprotokolipidissa ja virusproteiineissa

**Esimerkki 1.4630**

Sianlihantuottajien on välttämätöntä ymmärtää, miten tauti vaikuttaa kaupalliseen tuotantoon, jotta ne voivat määrittää sen täyden vaikutuksen sikojen suorituskykyyn, ruhon laatuun ja nettotuottoon. Tämän kokeen tavoitteena oli arvioida luonnossa esiintyvien terveyshaasteiden tuottavuutta ja taloudellista merkitystä kaupallisissa olosuhteissa. Kolmeen 1 000 sian kasvatus- ja loppukasvatustilaa vastaanotti kukin 936 sikaa. Koejakso alkoi noin 34 päivää sijoittamisen jälkeen, kun keskimääräinen alkupaino oli 13,1 ± 0,2 kg.

**Tulos**

Terveyshaasteiden vaikutus sikojen kasvukykyyn, ruho-ominaisuuksiin ja nettotuottoon kaupallisissa olosuhteissa.

**Esimerkki 1.4631**

Scutellaria-lajia (Lamiaceae) käytetään flavonoidien lähteenä useiden sairauksien hoitoon perinteisessä lääketieteessä. Vaikka joidenkin tämän suvun lajien sytotoksisista ja kasvaimia ehkäisevistä vaikutuksista on tehty monia raportteja, yhden iranilaisen lajin, S. litwinowii, syöpätutkimuksia ei ole vielä tehty. S. litwinowii -lajin metanoliuutteen ja sen fraktioiden kokonaisuutteen sytotoksisia ominaisuuksia tutkittiin eri syöpäsolulinjoilla, mukaan lukien AGS, HeLa, MCF-7, PC12 ja NIH 3T3. Samalla tutkittiin apoptoosin roolia tässä myrkyllisyydessä. Soluja kasvatettiin DMEM-mediassa ja inkuboitiin eri pitoisuuksilla yrttikasviuutteita. Solujen elinkelpoisuus määritettiin MTT-määrityksellä. Apoptoottiset solut määritettiin käyttämällä propidiumjodidivärjäystä DNA:n fragmentoitumisesta virtaussytometrialla (sub-G1-piikki). Scutellaria litwinowii esti pahanlaatuisten solujen kasvua annosriippuvaisesti. S. litwinowiin liuotinfraktioista metyleenikloridifraktio osoittautui myrkyllisemmäksi muihin fraktioihin verrattuna. Tämän fraktion IC 50 -arvot AGS-, HeLa-, MCF-7- ja PC12-solulinjoja vastaan 24 tunnin kuluttua määritettiin vastaavasti 121,2 ± 3,1, 40,9 ± 2,5, 115,9 ± 3,5 ja 64,5 ± 3,4 μg/ml. Scutellaria litwinowii indusoi sub-G1-piikin käsiteltyjen solujen virtaussytometrian histogrammiin verrattuna kontrollisoluihin, mikä osoittaa, että S. litwinowii -myrkyllisyyteen liittyy apoptoottinen solukuolema. Scutellaria litwinowii vaikuttaa sytotoksisesti ja proapotoottisesti useissa pahanlaatuisissa solulinjoissa, ja sitä voitaisiin pitää mahdollisena kemoterapeuttisena aineena syövän hoidossa.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli Scutellaria litwinowii -juuren uutteen sytotoksisten ja apoptogeenisten ominaisuuksien analysointi syöpäsolulinjoissa.

**Esimerkki 1.4632**

Kasvosuojien kliininen merkitys ja tehokkuus infektioiden ehkäisyssä on dokumentoitu kansainvälisessä kirjallisuudessa. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että koettu alttius, koettu vakavuus sairastua hengenvaarallisiin sairauksiin ja kasvosuojuksen käytön koetut hyödyt ennustavat henkilön kasvosuojuksen käyttöä. Väitän kuitenkin, että ihmiset eivät käytä kasvosuojusta pelkästään infektioiden ehkäisemiseksi, ja erilaiset sosiokulttuuriset syyt ovat motivoineet ihmisiä käyttämään (ja olemaan käyttämättä) kasvosuojusta. Kasvonsuojaimilla on siis sosiokulttuurisia vaikutuksia ihmisiin. Kasvonaamioiden sosiokulttuurisia merkityksiä on tutkittu vain vähän, ja vielä vähemmän tiedetään siitä, miten kasvonaamioiden muuttuvat sosiokulttuuriset merkitykset liittyvät muuttuvaan sosiaaliseen ympäristöön, joka, kuten väitän, toimii merkittävinä taustatekijöinä kasvonaamioita käyttäville (ja käyttämättä jättäville) ihmisille. Koska uusia tartuntatauteja, kuten lintuinfluenssaa ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymää, on ilmaantunut ja ne uhkaavat ihmisten terveyttä kaikkialla maailmassa, ja koska kasvosuojien on todettu olevan erittäin tehokkaita infektioiden leviämisen estämisessä, kasvosuojien sosiokulttuuristen merkitysten ymmärtämisellä on merkittäviä vaikutuksia kansanterveyspolitiikasta vastaaville päättäjille ja terveydenhuollon tarjoajille, kun suunnitellaan sosiaalisesti ja kulttuurisesti reagoivaa kansanterveys- ja infektioiden torjuntapolitiikkaa yhteisölle. Menetelmät: Tutkimusmenetelmänä käytettiin kvalitatiivista tutkimusasetelmaa, jossa käytettiin 40 yksilöllistä, syvällistä puolistrukturoitua haastattelua ja fenomenologista analyysimenetelmää. Tulokset: Kasvonaamarin sosiokulttuuriset merkitykset ovat muuttuneet jatkuvasti myönteisistä kielteisiin, mikä johti siihen, että osallistujat epäröivät kasvonaamarin käyttöä SARSin jälkeisenä aikana. Koska kasvosuojus rikkoo yhteiskunnallisia ideologioita ja perinteisiä kiinalaisia kulttuurisia uskomuksia, SARS-epidemian aikana kehittyneet kasvosuojuksen merkitykset eivät säilyneet SARSin jälkeisenä aikana. Päätelmät: Merkityksen muutokset eivät vaikuttaneet ainoastaan osallistujien käsityksiin kasvosuojuksesta, vaan myös heidän käsityksiinsä kasvosuojuksia käyttävistä ihmisistä, mikä viime kädessä vaikutti heidän terveyskäyttäytymiseensä ja esti heitä käyttämästä kasvosuojuksia SARSin jälkeisenä aikana. Näillä havainnoilla on ratkaisevia vaikutuksia, kun tulevaisuudessa suunnitellaan kulttuurisesti reagoivaa infektioiden ehkäisyä ja kasvosuojusten käyttöä koskevaa politiikkaa.

**Tulos**

Kvalitatiivinen tutkimus kasvosuojuksen sosiokulttuuristen merkitysten muuttumisesta Hongkongissa vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamisen jälkeen: vaikutukset infektioiden valvontaan SARSin jälkeisenä aikana.

**Esimerkki 1.4633**

Sen virustorjuntatodisteet eläinkokeissa eivät kuitenkaan ole tyydyttäviä, mikä saattaa johtua asianmukaisen eläinmallin puuttumisesta. Aiemmin olimme käyttäneet rajoitusstressiä hiiren H1N1-herkkyysmallin luomiseen, joka oli hyödyllinen arvioitaessa isäntätekijöihin, kuten tyypin I interferonin tuotantoon, kohdistuvien lääkkeiden viruksenvastaista vaikutusta. Tässä tutkimuksessa tätä mallia käytettiin Isatis indigotica -kasvintuhoojasta saatavan luonnollisen bisindolialkaloidin, indirubiinin, vaikutuksen ja mekanismin tutkimiseen influenssa A -viruksen herkkyyteen. In vitro -tutkimuksessa käytettiin stressihormoni kortikosteronia simuloimaan rajoitusstressiä. Tuloksemme osoittivat, että indirubiini vähensi alttiutta influenssavirukselle, alensi kuolleisuutta ja lievitti keuhkovaurioita rajoitusstressissä olleiden hiirten mallissa. Lisäksi indirubiini edisti interferoni-β:n ja interferoni-indusoituvan transmembraani 3:n ilmentymistä. Lisäksi indirubiini säilytti mitokondrioiden morfologian ja toiminnan influenssa A -virusinfektion jälkeen. Lisätutkimus osoitti, että indirubiini edisti interferoni-β:n tuotantoa edistämällä mitokondrioiden antiviraalista signaalireittiä. Tutkimuksemme osoitti, että indirubiini voisi olla ehdokas influenssan hoitoon.

**Tulos**

Indirubiini, Isatis indigotican bisindolialkaloidi, vähentää H1N1-herkkyyttä stressaantuneilla hiirillä säätelemällä MAVS-signalointia.

**Esimerkki 1.4634**

Kiinan kansantasavalta on yhä useammin turvautunut poliittiseen sodankäyntiin ja terävään valtaan vaikuttaakseen Yhdysvaltojen politiikkaan Kiinaa kohtaan ja tärkeinä pitämissään kansainvälisissä kysymyksissä. Tämä käänne heijastaa osittain sitä, että Pekingin paljon kasvaneen kovan vallan ja sen koskaan niin mahtavan ja nyt vähentyneen pehmeän vallan tehokkuus on ollut rajallista keinona saavuttaa Kiinan päämäärät Yhdysvaltojen kanssa. Kiinan poliittisella sodankäynnillä ja terävän vallan käytöllä pyritään vaikuttamaan sekä suoraan Yhdysvaltojen politiikkaan että epäsuorasti vaikuttamalla amerikkalaisten asenteisiin Kiinaa ja Kiinaan liittyviä asioita kohtaan. Kiinan pyrkimykset ulottuvat monille aloille, kuten liike-elämään, kulttuuriin, tiedotusvälineisiin ja koulutukseen, ja ne ovat herättäneet reaktioita ja vastatoimia. Kiinan mielestä Yhdysvallat on jo pitkään harjoittanut jonkinlaista poliittista sodankäyntiä tai Kiinaan kohdistuvia teräviä voimatoimia. Jos tai kun Yhdysvaltojen ja Kiinan suhteet muuttuvat yhä vihamielisemmiksi, poliittinen sodankäynti, terävän vallan käyttö ja toimenpiteet niiden torjumiseksi todennäköisesti lisääntyvät.

**Tulos**

Kevät 2020 | 1

**Esimerkki 1.4635**

Naudan hengitystieoireyhtymä on merkittävä syy lypsävasikoiden sairastumiseen. Alempien hengitysteiden aktiivisen infektion diagnosointi on päivittäin haastavaa tarkkojen kliinisten oireiden puuttuessa. Kliiniset pisteytysjärjestelmät, kuten Kalifornian pisteytysjärjestelmä, ovat houkuttelevia, mutta ne on kehitetty ottamatta huomioon tapausten määrittelyssä käytettävien vertailustandarditestien puutteellisuutta. Tässä tutkimuksessa käytettiin Bayesin latenttiluokkamallia Californian ennustesääntöjen päivittämiseen. Tutkimuksessa käytettiin 608 ennen vieroitusta vieroitettujen lypsävasikoiden kliinisen tutkimuksen ja ultraäänitutkimuksen tuloksia. Mallia, jossa otettiin huomioon rintakehän ultraäänitutkimuksen epätäydellinen tarkkuus, käytettiin Californian pisteytysjärjestelmään sisältyvien kliinisten oireiden päivitettyjen painoarvojen saamiseksi. Poikkeavasta hengitystavasta saatiin 20 pistettä (95 prosentin Bayesin uskottavuusväli: 11-29), korvien pudotuksesta/pään kallistuksesta 16 pistettä (95 prosentin BCI: 4-29), yskästä 16 pistettä (95 prosentin BCI: 9-25), nenän vuotamisesta 10 pistettä (95 prosentin BCI: 3-18), peräsuolen lämpötilasta ≥39,2 °C 7 pistettä (95 prosentin BCI: -1-8) ja silmän vuotamisesta -1 pistettä (95 prosentin BCI: -9-8). Optimaaliset raja-arvot määritettiin käyttämällä MCT-menetelmää (misclassification cost-term term), jossa käytettiin erilaisia skenaarioita odotetusta esiintyvyydestä ja väärien negatiivisten kustannusten ja väärien positiivisten kustannusten eri uskottavia suhteita. Alempien hengitysteiden aktiivisen infektion ennustetut todennäköisyydet saatiin myös käyttämällä logistisen regressiomallin posteriorisia tiheyksiä. Kontekstista riippuen rajaus, joka vaihtelee 9:stä 16:een, voi minimoida MCT:n. Optimaalinen rajaarvo pieneni, kun taudin odotettu esiintyvyys ja väärien negatiivisten ja väärien positiivisten tulosten suhde kasvoivat.

**Tulos**

Kliinisen pisteytysjärjestelmän validointi naudan hengitystiesairauden kompleksin diagnosoimiseksi vieroitettuja lypsävasikoita varten Bayesin menetelmää käyttäen.

**Esimerkki 1.4636**

Virukset käyttävät rajallista määrää isännän tartuntateitä. Nämä reitit edustavat vilpittömiä viruslääkkeiden torjuntakohteita, joilla on pieni todennäköisyys viruksen vastustuskyvylle. Tunnistimme salisyylianilidi niklosamidin laajavaikutteiseksi viruslääkkeeksi, joka kohdistuu happamoituneisiin endosomeihin. Niklosamidi on hyväksytty käytettäväksi ihmisillä helmintti-infektioita vastaan, ja sillä on kasvaimia ja viruksia ehkäiseviä vaikutuksia. Sen vaikutustapa on tuntematon. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että niklosamidi, joka on heikko lipofiilinen happo, esti pH-riippuvaisten ihmisen rinovirusten (HRV) ja influenssaviruksen aiheuttaman infektion. Rakenne-aktiivisuustutkimukset osoittivat, että viruslääkkeiden teho ja endolysosomaalinen pH:n neutralointi seurasivat toisiaan, ja solunulkoisen väliaineen happamoituminen ohitti viruksen pääsyn eston. Niklosamidi ei vaikuttanut vacuolaariseen H + -ATPaasiin, mutta neutraloi päällystettyjä vesikkeleitä tai synteettisiä liposomeja, mikä viittaa proteiinikohteista riippumattomaan protoninkuljettajan toimintatapaan. Tämä raportti osoittaa, että fysikaalis-kemiallisilla häiriöillä isännän reitteihin on laaja-alaisia viruslääkkeiden vastaisia vaikutuksia, ja se tarjoaa konseptitodisteen isäntään suunnattujen viruslääkkeiden kehittämiselle.

**Tulos**

Niklosamidi on protoninkuljettaja ja kohdistuu happamiin endosomeihin, joilla on laajoja viruslääkkeiden vastaisia vaikutuksia.

**Esimerkki 1.4637**

Taustaa: Kuumeisilla hengityselinsairauksilla on suuri vaikutus kansanterveyteen ja maailmantalouteen, ja ne ovat vaikea haaste erotusdiagnostiikassa. Erityinen ongelma on geneettisesti erilaisten taudinaiheuttajien eli ihmisen rinovirusten (HRV) ja enterovirusten (HEV) havaitseminen, jotka ovat yleisiä FRI:n aiheuttajia. Resequencing Pathogen Microarray -tekniikka on osoittanut, että sillä voidaan tehdä erotusdiagnostiikka useiden hengitystiepatogeenien osalta samanaikaisesti, mutta luotettava suunnittelumenetelmä koettimien valitsemiseksi geneettisesti erilaisia viruksia varten puuttuu. Tulokset: Käyttämällä HRV:tä ja HEV:tä testitapauksina arvioimme yleistä suunnittelustrategiaa geneettisesti erilaisten virusten havaitsemiseksi ja serotyypin määrittämiseksi. Määritettiin vähimmäismäärä koettimen sekvenssejä (26 HRV:lle ja 13 HEV:lle), joilla pystyttiin mahdollisesti havaitsemaan kaikki HRV:n ja HEV:n serotyypit, ja ne otettiin käyttöön Resequencing Pathogen Microarray RPM-Flu v.30/31 -mikroanalyysilaitteessa (Tessarae RPM-Flu). Suunniteltujen koettimien spesifisyys validoitiin 34 HRV- ja 28 HEV-kannan avulla. Kaikki kannat havaittiin ja tunnistettiin onnistuneesti vähintään lajitasolle. 33 HRV-kantaa ja 16 HEV-kantaa voitiin edelleen erottaa serotyyppitasolle. Tämä tutkimus tarjoaa perustavanlaatuisen arvion geneettisesti erilaisten RNA-virusten samanaikaisesta havaitsemisesta ja erilaistavasta tunnistamisesta minimaalisella määrällä prototyyppisekvenssejä. Tulokset osoittivat, että äskettäin suunnitellulla RPM-Flu v.30/31:llä voidaan analysoida kattavasti ja spesifisesti HRV- ja HEV-näytteitä, mikä viittaa siihen, että tätä suunnittelustrategiaa voidaan soveltaa myös muihin geneettisesti erilaisiin viruksiin.

**Tulos**

BMC Genomics Resequencing microarray koettimien suunnittelu geneettisesti erilaisten virusten tyypittämiseksi: ihmisen rinovirukset ja enterovirukset.

**Esimerkki 1.4638**

Ebolavirus (EBOV) voi aiheuttaa akuutin tartunnan aikana monenlaisia oireita lähes oireettomasta vakavaan verenvuotokuumeeseen. Lisäksi toipuvat eloonjääneet voivat pysyä oireettomina, minkä aikana virus voi tarttua. Akuutissa infektiossa tapahtuu huomattava sytokiinimyrsky ja sivulymfosyyttien apoptoosi, mikä johtaa hallitsemattomaan systeemiseen tulehdukseen sairastuneilla henkilöillä. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on osoitettu, että EBOV:n proteiinit VP40, glykoproteiini (GP) ja nukleoproteiini (NP) pakkautuvat solunulkoisiin vesikkeleihin (EV) infektion aikana. EBOV-proteiineja sisältävien EV:iden on osoitettu aiheuttavan apoptoosia vastaanottajan immuunisoluissa ja sisältävän tulehdusta edistäviä sytokiineja. Tässä käsikirjoituksessa tarkastelemme EBOV:n EV:itä koskevaa nykyistä tietämystä, mukaan lukien niiden biogeneesin mekanismit, niiden lasti ja niiden vaikutukset vastaanottajasoluissa. Lisäksi keskustelemme joistakin vaikutuksista, joita EBOV EV:t voivat aiheuttaa ja joita ei ole vielä luonnehdittu, ja tuomme esiin jäljellä olevat kysymykset ja tulevaisuuden suuntaviivat. On arvioitu, että vain noin 20-25 % GP-tuotteista on kalvoankkuroitunutta GP 1,2 -muotoa, kun taas loput 75-80 % ovat erittyvää tyyppiä, joista ~70 % on sGP:tä ja ~5 % ssGP:tä [7] [8] [9] [10] . Varhaisen infektion aikana EBOV kohdistuu pääasiassa monosyytteihin/makrofageihin ja dendriittisiin soluihin (DC). On ajateltu, että nämä vaeltavat solut edistävät viruksen systeemistä leviämistä koko isäntäkehoon, erityisesti sekundaarisiin imusolmukkeisiin ja maksaan. Viruksen voimakas lisääntyminen tapahtuu sitten muissa isäntäsolutyypeissä, kuten endoteelisoluissa, epiteelisoluissa, fibroblasteissa ja hepatosyyteissä [11] [12] [13] [14] . Kuolemaan johtaviin filovirusinfektioihin liittyy usein vakavasti häiriintyneitä synnynnäisiä ja adaptiivisia immuunivasteita, hyytymishäiriöitä, ja niille on tyypillistä systeeminen sytokiinimyrsky ja monielinvaurio. Immuunijärjestelmän vaurioihin kuuluvat VP35:n aiheuttama tyypin I ja VP24:n aiheuttama tyypin II interferoni (IFN) antagonismi, NK- ja T-solujen köyhtyminen, joka tunnetaan sivulymfosyyttien apoptoosina, ja DC:n heikentynyt kypsyminen [15] . Vaikeisiin tautitapauksiin liittyy viruksen lisääntyminen pernassa, maksassa, munuaisissa, sukurauhasissa, ruoansulatuskanavassa ja sydänpussissa sekä niiden nekroosi [13, 16] . Niillä, jotka ovat tarpeeksi onnekkaita selviytyäkseen akuutista Ebola-virustaudista (EVD), virusta ei enää havaita veressä, mikä kuvaa tyypillistä viruksen puhdistumisen fenotyyppiä. Joko kokonainen virus tai viruksen komponentit voivat kuitenkin olla havaittavissa potilailla suhteellisen pitkään toipumisen jälkeen, erityisesti immuniteetiltaan heikentyneissä paikoissa [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] . Erityisesti viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että yli yhdellä neljästä vuoden 2016 taudinpurkauksesta eloonjääneestä miehestä oli virusta siemennesteessä jopa 7-9 kuukautta EVD-oireiden häviämisen jälkeen. Lisäksi virusta on voitu havaita jopa 16-18 kuukautta myöhemmin [17] . Tämäntyyppisellä "kliinisellä latenssilla" tai jatkuvalla tartunnalla on merkitystä kansanterveyden kannalta seuraavilla tavoilla: (1) immuunipuolustuksen suhteen etuoikeutetuissa paikoissa olevat virusreservoirit vaikuttavat viruksen uudelleen esiintymiseen ja pysyvyyteen tartunnan saaneessa yksilössä, mikä voi johtaa infektion, sairastuvuuden ja kuolleisuuden uusiutumiseen [25]; (2) nämä varastot voivat mahdollistaa viruksen tarttumisen muihin henkilöihin pitkään alkuperäisen tartunnan jälkeen, mikä vaikeuttaa pyrkimyksiä hallita tautipesäkkeiden leviämistä kansanterveysinfrastruktuurien avulla [25]; ja (3) merkittävät poliittiset, sosioekonomiset ja sosiaaliseen leimautumiseen liittyvät näkökohdat on otettava huomioon politiikoissa, joilla tuetaan EVD:stä selvinneiden normaalia elämää ja matkustamista [26] [27] [28] [29] . Viruksen leviäminen tätä kautta on erityisen huolestuttavaa, koska on jo dokumentoitu useita tapauksia, joissa virus on tarttunut seksuaalisesti miehestä naiseen. Yksi ensimmäisistä tällaisista tapauksista koski tartuntaa mieheltä 6 kuukautta toipumisensa jälkeen naiselle Liberiassa [30, 31] . Tähän mennessä on todettu kolme muuta seksuaalisen kontaktin kautta tapahtuvaa EBOV:n "leimahdusta", jotka yhdessä muodostavat noin puolet vuodesta 2016 lähtien dokumentoiduista kahdeksasta minitautitapauksesta, jotka ovat aiheutuneet jatkuvasti tartunnan saaneista eloonjääneistä [32] [33] [34] [35] . Näistä tapauksista huolestuttavin tapahtui yli 480 päivää (lähes 17 kuukautta) potilaan alkuperäisen toipumisen jälkeen [35] . Asiaa mutkistaa entisestään se, että useissa raporteissa on käsitelty väestön mahdollisia oireettomia tai diagnosoimattomia osia. Aiemmissa tutkimuksissa on arvioitu, että seropositiivisten mutta diagnosoimattomien/oireettomien henkilöiden määrä on 0-47 prosenttia [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44] . Tämä merkitsee tietenkin sitä, että tällaiset henkilöt voivat olla näkymätön viruksen leviämisen ja tulevien taudinpurkausten lähde. Esimerkkinä tästä on tapaus, jossa oireeton äiti, joka todennäköisesti siirsi EBOV:n 9 kuukauden ikäiselle lapselleen (kuten sekvensointi ja fylogeneettinen analyysi osoittivat) rintamaidon välityksellä, johti lopulta lapsen kuolemaan [19] . Mielenkiintoista oli, että myös oireettoman isän siemenneste oli EBOV-positiivista, mutta se oli kaukana äidissä ja lapsessa todetuista kannoista. Tällä hetkellä tämän viruksen persistenssin mekanismia ei tunneta hyvin, vaikka uudet tutkimukset ovatkin viitanneet useisiin mahdollisuuksiin, joita käsitellään myöhemmin. Solunulkoiset vesikkelit (EV) ovat pieniä, kalvoon sidottuja vesikkeleitä, joita vapautuu useista solutyypeistä ja jotka osallistuvat solujen väliseen viestintään. Solujen välistä viestintää välittävät EV-kuormat, jotka koostuvat nukleiinihapoista ja proteiineista, joita voidaan siirtää solujen välillä ja saada aikaan fenotyyppinen muutos vastaanottajasolussa [45] [46] [47] . EV:t ovat heterogeenisiä; tämän vuoksi nykyisessä kirjallisuudessa EV:t jaetaan useisiin eri luokkiin, jotka perustuvat pääasiassa eroihin koossa ja soluperäisyydessä, mukaan lukien alatyypit, kuten eksosomit ja mikrovesikkelit [48] . Mikrovesikkelit orastavat suoraan plasmakalvosta ja ovat yleensä suurempia kuin eksosomit, joiden halkaisija vaihtelee välillä Virukset 2019, 11, 410 3 of 25

**Tulos**

virukset Ekstrasellulaariset vesikkelit ja Ebola-virus: Uusi immuunipuolustuksen kiertomekanismi

**Esimerkki 1.4639**

On kiireellisesti ennustettava, miten uuden beetakoronaviruksen SARS-CoV-2:n leviäminen kehittyy tulevina vuosina. Tämä dynamiikka riippuu kausivaihteluista, immuniteetin kestosta ja ristikkäisimmuniteetin voimakkuudesta muihin ihmisen koronaviruksiin nähden. Mittaamme Yhdysvalloista saatujen tietojen avulla, miten nämä tekijät vaikuttavat ihmisen beetakoronavirusten HCoV-OC43 ja HCoV-HKU1 leviämiseen. Sen jälkeen rakensimme matemaattisen mallin, jolla simuloimme SARS-CoV-2:n leviämistä vuoteen 2025 asti. Ennustamme, että SARS-CoV-2:n toistuvia talviaikaisia taudinpurkauksia esiintyy todennäköisesti ensimmäisen pandemia-aallon jälkeen. Esitämme yhteenvedon kaikista todennäköisistä leviämisskenaarioista ja yksilöimme keskeiset tiedot, joita vielä tarvitaan niiden erottamiseksi toisistaan, erityisesti pitkittäiset serologiset tutkimukset, joilla määritetään immuniteetin kesto SARS-CoV-2:ta vastaan. Pääkirjoitus. Meneillään oleva SARS-CoV-2 -epidemia on aiheuttanut lähes 80 000 havaittua COVID-19-tautitapausta ja vaatinut yli 2 500 ihmisen hengen 24. helmikuuta 2020 mennessä (1). Koska Kiinassa, Japanissa, Iranissa, Italiassa ja Etelä-Koreassa on raportoitu jatkuvasta tartunnasta (1), epidemia on muuttumassa pandemiaksi. Kansanterveystoimien tarvittava voimakkuus, kesto ja kiireellisyys riippuvat siitä, miten ensimmäinen pandemia-aalto kehittyy ja miten SARS-CoV-2:n myöhempi leviämisdynamiikka kehittyy. Yksi mahdollisuus on, että SARS-CoV-2 seuraa lähintä geneettistä sukulaistaan, SARS-CoV:tä, ja se hävitetään intensiivisillä kansanterveydellisillä toimenpiteillä sen jälkeen, kun se on aiheuttanut lyhyen mutta voimakkaan epidemian (2). Kansanterveysviranomaiset pitävät tätä skenaariota yhä epätodennäköisempänä (3). Vaihtoehtoisesti SARS-CoV-2:n leviäminen voi muistuttaa pandemiainfluenssan leviämistä ja kiertää kausittain sen jälkeen, kun se on aiheuttanut ensimmäisen maailmanlaajuisen tartunta-aallon (4). Tällainen skenaario voisi heijastaa tunnettujen ihmisen koronavirusten aiempaa esiintymistä zoonoottisesta alkuperästä, kuten ihmisen koronaviruksen (HCoV) OC43 (5). Tässä asiakirjassa yksilöidään virus-, ympäristö- ja immunologisia tekijöitä, jotka yhdessä määrittävät, mitkä skenaariot todellisuudessa toteutuvat, ja yksilöidään keskeiset tiedot, joita tarvitaan niiden erottamiseksi toisistaan. SARS-CoV-2 -epidemian leviämisdynamiikka riippuu tekijöistä, joihin kuuluvat muun muassa kausittainen vaihtelu tartunnan voimakkuudessa, immuniteetin kesto ja SARS-CoV-2:n ja muiden koronavirusten välisen ristiinimmuniteetin aste. SARS-CoV-2 kuuluu betacoronavirus-sukuun, johon kuuluvat SARS-koronavirus, MERS-koronavirus ja kaksi muuta ihmisen koronavirusta, HCoV-OC43 ja HCoV-HKU1. SARS- ja MERS-koronavirukset aiheuttavat vakavia sairauksia, joiden kuolemantapausten osuus on 9 prosenttia ja 36 prosenttia, mutta molempien leviäminen on pysynyt vähäisenä (6). HCoV-OC43- ja HCoV-HKU1-infektiot voivat olla oireettomia tai niihin voi liittyä lieviä tai keskivaikeita ylähengitysteiden sairauksia; näitä HCoV-viruksia pidetään toiseksi yleisimpänä flunssan aiheuttajana (6). SARS-CoV-2:n aiheuttaman sairauden kirjoa tutkitaan parhaillaan, mutta viimeaikaisten tietojen mukaan useimmissa tapauksissa sairaus on lievä ja vakavia alahengitystieinfektioita esiintyy harvemmin (7). COVID-19-tapausten kuolleisuus Kiinassa on tällä hetkellä arviolta 2,9 prosenttia Hubein maakunnassa ja 0,4 prosenttia sen ulkopuolella (8), mikä viittaa SARSia ja MERSiä vähäisempään vakavuuteen mutta HCoV-OC43:a ja HCoV-HKU1:tä vakavampaan vakavuuteen. Tartunnan leviämisen kannalta SARS-CoV-2:n kyky aiheuttaa laajalle levinnyt infektio vastaa enemmän HCoV-OC43:a ja HCoV-HKU1:tä kuin sen kliinisesti vakavampia sukulaisia. HCoV-OC43 ja HCoV-HKU1 aiheuttavat vuosittain talvella hengitystiesairauksia lauhkeilla alueilla (9, 10), mikä viittaa siihen, että talviaikainen ilmasto ja isännän käyttäytyminen voivat helpottaa tarttumista, kuten influenssan tapauksessa (11) (12) (13) . Immuniteetti HCoV-OC43:a ja HCoV-HKU1:tä vastaan näyttää heikkenevän huomattavasti yhden vuoden kuluessa (14), kun taas SARS-infektio voi saada aikaan pidempiaikaisen immuniteetin (15). . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavilla tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen pysyvästi. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

SARS-CoV-2:n leviämisdynamiikan ennustaminen pandemian jälkeiselle ajalle.

**Esimerkki 1.4640**

Chikungunya-virus (CHIKV) on hyttysten levittämä alfavirus, joka aiheuttaa Afrikassa ja Aasiassa epidemiallista kuumetta, ihottumaa ja moninivelrikkoa. Vaikka se on tunnettu jo 1950-luvulta lähtien, Intian valtamerellä äskettäin puhjenneen taudinpurkauksen aikana raportoituja uusia epidemiologisia ja kliinisiä piirteitä voidaan pitää uuden taudin ilmaantumisena. Infektiosta on kuvattu lukuisia vakavia muotoja, joissa korostuu tehokkaan viruslääkehoidon puute. Viruksen koodaamista entsyymeistä nsP2 on houkutteleva kohde viruslääkkeiden kehittämiselle. Se on noin 90 kDa:n monitoiminen proteiini, jonka N-terminaalisessa osassa on helikaasimotiivi, kun taas papaiinin kaltainen proteaasiaktiivisuus sijaitsee C-terminaalisessa osassa. nsP2-proteinaasi on välttämätön entsyymi, jonka proteolyyttinen aktiivisuus on kriittinen viruksen replikaation kannalta. Tässä työssä rekombinantti CHIKV:n nsP2pro ja C-terminaalisesti typistetty variantti ekspressoitiin Escherichia coli -bakteerissa ja puhdistettiin metallikelaattikromatografialla. Proteinaasin entsymaattiset ominaisuudet määritettiin sen jälkeen käyttämällä spesifisiä synteettisiä fluorogeenisiä substraatteja. Tämä tutkimus on ensimmäinen rekombinantti CHIKV nsP2 -kysteiiniproteaasin karakterisointi, joka voi olla hyödyllinen tulevassa lääkeseulonnassa.

**Tulos**

Chikungunya-viruksen nsP2-kysteiiniproteaasin ilmentäminen ja biokemiallinen karakterisointi

**Esimerkki 1.4641**

Kissojen ja kädellisten immuunikatovirukset (FIV, SIV ja HIV) tarttuvat suoran kosketuksen kautta (esim. tappelemalla, seksuaalisessa kosketuksessa ja äidin ja jälkeläisen välityksellä). Tämä dynamiikka muodostaa todennäköisesti käyttäytymiseen liittyvän esteen lajien väliselle tartunnalle luonnossa. Äskettäin on tunnistettu useita isännän solunsisäisiä anti-virusproteiineja, jotka vaikuttavat kädellisten lentovirusten lajispesifisyyteen ja jotka paljastavat sopeutumismekanismeja, jotka rajoittavat entisestään lentovirusten leviämistä lajien välillä. Näiden lajien välisten leviämisesteiden mukaisesti fylogeneettiset todisteet tukevat ennustetta, jonka mukaan FIV:n leviäminen on erittäin harvinaista vapaana elävien kissalajien välillä, vaikka sitä onkin esiintynyt satunnaisesti vankeudessa. Hiljattain dokumentoimme, että Etelä-Kaliforniassa sijaitsevilla puumilla ja ilveksillä on yhteinen FIV-kanta, mikä tarjoaa mahdollisuuden arvioida sekä viruskantojen että isännän solunsisäisten rajoitusproteiinien evoluutiota. Näitä tutkimuksia helpottaa 2Â kissan genomisekvenssin annotointi. Lisäksi samanaikaisia viruksen ja isännän geneettisiä analyysejä on käytetty isäntälajin siirtymismallien ja viruksen leviämisen esteiden seuraamiseen afrikkalaisessa leijonassa. Nämä tutkimukset osoittavat FIV:n käyttökelpoisuuden mallina, jonka avulla voidaan löytää muuttujat, jotka ovat välttämättömiä lentivirustartuntojen vakiintumiselle ja hallitsemiselle uusissa lajeissa. Julkaisija: Elsevier B.V.

**Tulos**

Pieni katsaus FIV:n siirtymiseen eri lajien välillä: Evoluutionäkökulma

**Esimerkki 1.4642**

Taustaa: Reaaliaikainen käänteinen transkriptaasi-kvantitatiivinen polymeraasiketjureaktio (reaaliaikainen RT-qPCR) on tarkin biologisten järjestelmien geeniekspression mittaustapa. Eri näytteiden vertailu edellyttää datan muuntamista normalisoinniksi kutsutun prosessin avulla. Referenssi- tai housekeeping-geenit ovat geeniehdokkaita, jotka valitaan näytteissä esiintyvän konstitutiivisen ilmentymisen perusteella ja joiden avulla voidaan kvantifioida geeniekspression muutokset. Tällä hetkellä yhdellekään organismille ei ole löydetty referenssigeeniä, joka olisi yleisesti optimaalinen käytettäväksi eri kudostyypeissä tai sairaustilanteissa. Käytimme mikrosirutietoja uusien referenssigeenien tunnistamiseen, jotka on tuotettu koiran normaaleista ja nivelrikkoisista nivelkudoksista (luu, nivelside, rusto, nivelkalvo ja rasva) eristetystä kokonais-RNA:sta. RT-qPCR-määritykset suunniteltiin ja sovellettiin kullekin eri nivelkudokselle. Vertailugeenien ilmentymisen vakautta ja järjestystä verrattiin kolmella eri matemaattisella algoritmilla. Mikrosirutiedoista tunnistettiin kaksitoista uutta potentiaalista vertailugeeniä. Yksi geeni (mitokondriaalinen ribosomiproteiini S7 [MRPS7]) ilmentyi vakaasti kaikissa viidessä arvioidussa nivelkudoksessa. Yksi geeni (HIRA interacting protein 5 isoform 2 [HIRP5]) ilmentyi vakaasti neljässä arvioidussa kudoksessa. Yleisesti käytetty vertailugeeni glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasi (GAPDH) ei ilmentynyt vakaasti missään arvioiduista kudoksista. Bestkeeper©- ja geNorm-menetelmien välillä havaittiin johdonmukaisin yhteisymmärrys referenssigeenien järjestyksen välillä, vaikka kumpikin menetelmä oli yleensä samaa mieltä kunkin kudoksen vakaimmin ilmentyneiden ja vähiten vakaimmin ilmentyneiden geenien identiteetistä. Uudet referenssigeenit, jotka tunnistettiin perinteisellä tavalla normalisoitujen mikrosirutietojen avulla, olivat vakaampia kuin ne, jotka tunnistettiin reaaliaikaisella RT-qPCR-menetelmällä normalisoitujen mikrosirutietojen avulla. Päätelmät: Tavanomaisella tavalla normalisoidut mikrosirutiedot voidaan suodattaa yksinkertaisella vaiheittaisella menettelyllä uusien referenssigeenien tunnistamiseksi, joista osa osoittaa hyvää vakautta. Mitokondriaalinen ribosomiproteiini S7 on uusi vertailugeeni, jota kannattaa tutkia muissa koirien kudoksissa ja sairauksissa. Vertailugeenien vakauden arvioinnissa käytettävät eri menetelmät ovat yleensä yhtä mieltä siitä, mitkä geenit ilmentyvät vakaimmin ja mitkä vähiten vakaasti, kun yhteissääntelyä ei esiinny.

**Tulos**

BMC Molecular Biology Uusien referenssigeenien tunnistaminen koiran nivelrikkoisen nivelkudoksen transkriptien normalisoimiseksi mikrosirutiedoista.

**Esimerkki 1.4643**

Rokottaminen on immunogeenisten valmisteiden antaminen, jotta saadaan aikaan tai hyödynnetään antigeeni- ja T-soluvasteet, jotka suojaavat infektioita vastaan. Parenteraalisen rokottamisen jälkeen on saavutettu merkittäviä onnistumisia yksilöiden suojaamisessa monilta haitallisilta patologisilta tilanteilta. Yksi nykyisten rokotusstrategioiden suurimmista rajoituksista on kuitenkin antoreitti, joka ei välttämättä ole optimaalinen immuniteetin indusoimiseksi patogeenin kulkeutumiskohdassa eli limakalvopinnoilla. Nykyään on hyvin dokumentoitu, että immuunivasteet sukupuolielinten, hengitysteiden tai ruoansulatuskanavan varrella on saatava aikaan paikallisesti, jotta voidaan varmistaa tehokas efektori- ja muistisolujen sekä B- ja T-solujen kulkeutuminen limakalvokudoksiin. Lisäksi rokotteiden neulaton antaminen limakalvoille on edullista turvallisuuden, vaatimustenmukaisuuden ja antamisen helppouden kannalta. Limakalvo-rokotteiden kehittäminen on kuitenkin haastavaa, koska (1) Ag-näytteenotto on tehtävä epiteelin läpi suhteellisen rajallisen määrän sisäänpääsyporttien kautta, (2) limakalvojen haitallinen hapan ja proteolyyttinen ympäristö vaikuttaa annettujen Ag:ien stabiilisuuteen, eheyteen ja säilytysaikaan ja (3) limakalvojen tolerogeeninen ympäristö edellyttää adjuvanttien lisäämistä tehokkaiden efektori-immuunivasteiden aikaansaamiseksi. Tähän mennessä on kehitetty ja testattu menestyksekkäästi vain muutamia limakalvoille soveltuvia rokotevalmisteita. Eläinmalleissa ja kliinisissä tutkimuksissa lipidirakenteiden, kuten liposomien, virosomien, immuunijärjestelmää stimuloivien kompleksien, kaasutäytteisten mikrokuplien ja emulsioiden käyttö on osoittautunut tehokkaaksi assosioituneiden agien levittämisessä limakalvoille ja paikallisten ja systeemisten immuunivasteiden indusoimisessa. Tällaiset hiukkaset soveltuvat limakalvoille, koska ne suojaavat niihin liittyvää hyötykuormaa hajoamiselta ja toimittavat keskittyneitä määriä Ag:itä limakalvon epiteelin erikoistuneiden näytteenottosolujen (mikrofold-solujen) kautta alla oleviin antigeenejä esitteleviin soluihin. Katsauksen tarkoituksena on tehdä yhteenveto viimeaikaisesta kehityksestä limakalvo-rokotusten alalla, jossa käytetään lipidipohjaisia hiukkasia. Hiukkasten lipidirakenteen ja -pitoisuuden räätälöinnin mahdollistama modulaarisuus ja niiden tunnettu turvallisuus, joka on jo osoitettu ihmisillä, tekevät näiden rokotekandidaattien jatkuvasta arvioinnista lupaavaa kehitystä kohdennetun limakalvo-rokotuksen alalla.

**Tulos**

Lipidipohjaiset hiukkaset: monipuoliset jakelujärjestelmät limakalvo-rokotuksiin infektioita vastaan

**Esimerkki 1.4644**

TAUSTAA Uuden koronavirusinfektion puhkeaminen Wuhanin kaupungissa, Hubein maakunnassa joulukuussa 2019 on valtava uhka Kiinalle ja jopa maailmanlaajuiselle kansanterveyden turvallisuudelle. Hengitystiepisarat ja kosketuksen kautta tapahtuva tartunta ovat uusien koronavirusten tärkeimmät tartuntareitit. Verrattuna SARS- ja Ebola-viruksiin uudet koronavirustartunnat ovat tartuntavaarallisia itämisaikana. Perinteinen SEIR (susceptibility-exposure-infection-Removal) Uusien koronavirustartuntojen epidemiasuuntauksen ennustamisen edellytyksissä on joitakin eroja. Uuden koronavirusinfektion puhkeaminen osui samaan aikaan kevätjuhlan kanssa ennen ja jälkeen kiinalaisen kevätjuhlan. perinteiseen malliin on tehtävä asianmukaisia optimointeja ja muutoksia, jotta se vastaa epidemiatilanteen todellista kehitystä. Perinteisessä SEIR-mallissa oletetaan, että virustartunnan saanut henkilö ei ole tartuttava itämisaikana ja että tartunnan saanut henkilö ei ole ryhtynyt eristystoimenpiteisiin sairauden aikana. Uuden koronaviruksen leviäminen ei enää vastaa klassisen kineettisen järjestelmän perusoletuksia. Siksi tässä artikkelissa luodaan ensin muunnettu SEIR-malli. Ennustetaan ja analysoidaan epidemiatilanteen muutossuuntausta, arvioidaan sitten infektiodynamiikkamalliin osallistuvat parametrit ja käytetään sitten Matlabia simuloimaan vakiintuneita dynaamisia yhtälöitä julkisten tietojen perusteella ja analysoimaan tuloksia. Suositukset tartuntatautien yleiseksi ehkäisemiseksi ja torjumiseksi. . 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 . : medRxiv preprint 2 Wuhanin kaupunki ei ryhtynyt toimenpiteisiin, olettaen, että keskimääräinen päivittäinen kontaktien määrä tartunnan saanutta henkilöä kohti k = 5, tartunnan saaneiden henkilöiden määrä nousee noin 2 384 803 henkilöön; Jos Wuhan hyväksyy kaupungin sulkemistoimenpiteet 22. tammikuuta 2020, olettaen, että k = 2, tartunnan saaneiden henkilöiden määrä vähenee 19 773:lla verrattuna tammikuun 23. päivään, eikä ajankohdassa, jolloin tartunnan saaneiden henkilöiden määrä saavuttaa huipun, tapahdu merkittävää muutosta. Jos oletuksena on k = 1, tartunnan saaneiden määrä vähenee 14 330:lla tammikuun 23. päivän sulkemiseen verrattuna, ja tartunnan saaneiden määrän huipun saavuttamiseen kuluva aika lyhenee kahdella päivällä. Jos Wuhanin kaupunki suljetaan yhdeksi päiväksi, tartunnan saaneiden määrä kasvaa 106 145:stä 130 626:een, jos k = 2, ja 74 369:stä 92 010:een, jos k = 1. Jos k = 1, tartunnan saaneiden määrä lisääntyy. Kun verrataan osaston tosiasiallisesti ilmoittamien vahvistettujen diagnoosien määrää ja mallin simuloinnista saatujen tartunnan saaneiden henkilöiden määrää, voidaan nähdä, että Wuhanin kunnanhallituksen 23. tammikuuta hyväksymät kaupungin sulkemistoimenpiteet ja maan hyväksymät ensimmäisen tason vastatoimet ovat tehokkaita epidemian ehkäisemiseksi ja valvonnalla on tärkeä merkitys. Naamarin käyttäminen ulkona käydessä ja läheisen kontaktin välttäminen ihmisten kanssa voi tehokkaasti vähentää tartuntoja.

**Tulos**

Uuden koronavirustartunnan ennustaminen muunnetun SEIR-mallin perusteella

**Esimerkki 1.4645**

Zikavirus (ZIKV), hyttysten levittämä flavivirus, joka löydettiin vuonna 1947, on vasta hiljattain aiheuttanut laajoja taudinpurkauksia ja noussut merkittäväksi ihmisen patogeeniksi. Vuonna 2015 ZIKV havaittiin Brasiliassa, ja sen aiheuttama epidemia on levinnyt koko läntiselle pallonpuoliskolle. ZIKV-infektion vakavia komplikaatioita ovat neurologiset häiriöt, kuten Guillain-Barrén oireyhtymä aikuisilla, ja erilaiset sikiön poikkeavuudet, kuten mikrokefalia, sokeus, istukan vajaatoiminta ja sikiön kuolema. Tarvitaan kiireellisesti välineitä ja reagensseja epidemisen ZIKV:n patogeneesin tutkimiseksi sekä rokotteiden ja viruslääkkeiden testaamiseksi. Käänteisen genetiikan avulla tuotimme kuusi ZIKV:n tartuntakloonia ja niistä johdettuja viruksia, jotka edustavat erilaisia ajallisia ja maantieteellisiä alkuperiä. Näihin kuuluu kolme versiota MR766:sta, vuoden 1947 prototyyppikannasta (jossa on ja jossa ei ole glykosylaatiokohtaa kuoriproteiinissa), ja H/PF/2013, vuonna 2013 Ranskan Polynesiasta peräisin oleva ihmisisolaatti, joka edustaa Brasiliaan tuotua virusta. Syntetisoitaessa kloonia Brasiliassa kiertävästä kannasta fylogeneettisissä tutkimuksissa tunnistettiin kaksi erillistä ZIKV-klaasia Brasiliassa. Rekonstruoimme elinkelpoiset kloonit kannoista SPH2015 ja BeH819015, jotka edustavat kummankin kladin kantajäseniä. Arvioimme viruksen rekombinanttista replikaatiota, sitoutumista monoklonaalisiin vasta-aineisiin ja virulenssia hiirissä. Tämä molekyylikloonien ja rekombinantti-virusisolaattien paneeli mahdollistaa patogeneesin, sopeutumisen ja evoluution virustekijöiden kohdennetun tutkimisen sekä nykyisten taudinpurkauskantojen rationaalisen heikentämisen rokotteiden ja terapeuttisten lääkkeiden suunnittelun helpottamiseksi.

**Tulos**

Käänteinen genetiikka-alusta, joka kattaa zikaviruksen sukupuun

**Esimerkki 1.4646**

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH) on krooninen keuhkosairaus, joka on huonosti diagnosoitu ja jonka hoitovaihtoehdot ovat rajalliset. Nykyisin saatavilla olevat hoitomuodot eivät paranna elämänlaatua ja vähennä kuolleisuutta. Tämän taudin hoidossa on selvä lääketieteellinen tarve, johon ei ole vastattu, mikä edellyttää uusien terapeuttisten kohteiden ja tekijöiden löytämistä turvallista ja menestyksekästä hoitoa varten. Muuttuneen reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) on katsottu olevan syypää PAH:n patogeneesiin. Angiotensiini II (Ang II), joka on RAS:n keskeinen vaikuttajapeptidi, voi vaikuttaa haitallisesti keuhkoverisuonistoon ja aiheuttaa vasokonstriktiota, proliferaatiota ja tulehdusta, jotka kaikki vaikuttavat PAH:n kehittymiseen. Hiljattain löydettiin uusi RAS:n jäsen, angiotensiinikonvertaasientsyymi 2 (ACE2). Tämä entsyymi toimii angiotensiinijärjestelmän negatiivisena säätelijänä metaboloimalla Ang II:n oletetusti suojaavaksi peptidiksi, angiotensiini(1-7):ksi. ACE2:ta ilmentyy runsaasti keuhkokudoksessa, ja uudet todisteet viittaavat tämän entsyymin hyödylliseen rooliin keuhkosairauksia vastaan. Tässä katsauksessa keskitytään ACE2:een suhteessa keuhkoverenpainetautiin ja esitetään periaatepäätös sen terapeuttisesta roolista PAH:ssa.

**Tulos**

ACE2, lupaava terapeuttinen kohde keuhkoverenpainetaudin hoidossa.

**Esimerkki 1.4647**

Syöpähoitojen kehittyminen on kiinnittänyt huomiota syövästä selviytyneiden elämänlaatuun. Koska hedelmättömyys on suuri huolenaihe kemoterapian jälkeen, on tärkeää luonnehtia lääkekohtaisia lisääntymisjärjestelmän vaurioita, jotta voidaan löytää sopivia suojaavia strategioita. Tässä tutkimuksessa tutkitaan vaurioita vastasyntyneen hiiren munasarjoissa, joita pidettiin in vitro 6 päivän ajan ja altistettiin 24 tunnin ajan (päivänä 2) kliinisesti merkityksellisille dosetakseliannoksille (DOC; pieni: 0,1 mM, keskisuuri: 1 mM, suuri: 10 mM). Lisäksi tutkimuksessa tutkitaan trijodityroniinin (T3; 10 27 M) oletettua suojaavaa vaikutusta. Viljelyn lopussa morfologiset analyysit ja follikkelien lukumäärät osoittivat, että DOC vaikuttaa negatiivisesti varhaisessa kasvuvaiheessa oleviin follikkeliin, vähentää primaaristen follikkelien määrää ja vaikuttaa vakavasti terveyteen siirtymävaiheessa ja primaarisessa vaiheessa. Follikkelien huono terveys johtui pääasiassa granuloosasoluihin kohdistuvista vaikutuksista, mikä osoittaa, että DOC:n vaikutukset munasoluihin olivat todennäköisesti toissijaisia granuloosasolujen vaurioitumisen vuoksi. DOC vahingoittaa erityisesti kasvavia follikkeleita, eikä sillä ole suoraa vaikutusta primordiaaliseen follikkelireserviin. Immunovärjäys ja western blotting osoittivat, että DOC indusoi munasarjojen somaattisten solujen sisäisen, tyypin II apoptoosin aktivoitumista; se lisää pilkkoutuneen kaspaasi 3:n, pilkkoutuneen kaspaasi 8:n, Baxin ja pilkkoutuneen poly(ADP-riboosi)polymeraasin tasoja ja indusoi sytokromi C:n siirtymistä mitokondrioista sytosoliin. T3 ei estänyt pienen DOC-annoksen aiheuttamia vaurioita. Nämä tulokset osoittivat, että DOC aiheuttaa hiiren munasarjaan gonadotoksisen vaikutuksen somaattisten solujen apoptoosin indusoimisen kautta ilman näyttöä suorista vaikutuksista munasoluun ja että T3 ei lievennä vahingollista vaikutusta.

**Tulos**

Docetakseli aiheuttaa hiirillä kohtalaista munasarjatoksisuutta, joka vaikuttaa ensisijaisesti varhain kasvavien follikkelien granuloosasoluihin.

**Esimerkki 1.4648**

Nykyaikaiset monoklonaalisten vasta-aineiden (mAb) löytämismenetelmät, joissa käytetään pintanäyttötekniikoita prokaryoottisissa ja eukaryoottisissa soluissa, vaativat useita vaiheita, joissa isäntää muotoillaan uudelleen ja vaihdetaan, jotta näytöstä voidaan siirtyä ilmentämiseen. Tämä johtaa siihen, että vasta-aineen affiniteettikypsytyksen ja täyspitkän mAb:n tuotantoalustojen välillä on eroa. Tässä raportoimme ensimmäistä kertaa menetelmän, joka perustuu glykogeeniseen Pichia pastorikseen ja joka mahdollistaa täysipituisten mAb-molekyylien, joilla on ihmisen kaltaiset N-glykaanit, samanaikaisen pintanäytön ja erittymisen samaa hiivasolua käyttäen. Tässä paradigmassa hyödynnetään IgG-molekyylin Fc-osan homodimerisaatiota pintaan ankkuroituneeseen "syötti"-Fc:hen, mikä johtaa toiminnallisten "puolikkaiden" IgG:iden kohdistamiseen Pichia pastoriksen soluseinään ilman, että se häiritsee täyspitkän mAb:n eritystä. Osoitamme tämän menetelmän käyttökelpoisuuden eristettäessä korkean affiniteetin, hyvin ekspressoituja anti-PCSK9-johtolankoja suunnitellusta kirjastosta, joka luotiin parittamalla hiivoja, jotka sisälsivät joko kevyen tai raskaan ketjun IgG-kirjastoja. Yhdessä glykogeenisen Pichia pastoriksen kanssa tämä menetelmä tarjoaa tehokkaan välineen terapeuttisten inhimillisten mAb:iden löytämiseen ja tuottamiseen samassa isännässä, mikä parantaa lääkkeiden kehitettävyyttä ja mahdollisesti lyhentää löytöaikaa.

**Tulos**

Monoklonaaliset vasta-aineet glyko-muokatussa Pichia pastoriksessa

**Esimerkki 1.4649**

Taustaa: Sairaalat ovat yhteisön terveydenhuollon kulmakiviä, ja niiden on jatkettava toimintaansa katastrofin sattuessa. Sairaaloiden vaaratilanteiden johtamisjärjestelmä (Hospital Incident Command System, HICS) on menetelmä, jolla sairaala toimii, kun hätätilanne on julistettu. Sairaalat ovat usein huonosti varustautuneita arvioimaan omien johtamisjärjestelmiensä vahvuuksia ja haavoittuvuuksia ennen todellisen katastrofin tapahtumista. Tämän tutkimuksen päätavoitteena oli mitata päätöksenteon suorituskykyä HICS:n työtehtävälomakkeiden mukaisesti käyttäen taulukkoharjoituksia. Menetelmät: Tämä havainnointitutkimus tehtiin 1. toukokuuta 2008 ja 31. elokuuta 2009 välisenä aikana. Tutkimukseen osallistui 23 iranilaista sairaalaa. Kullekin sairaalalle kehitettiin tabletop-harjoitus, joka puolestaan perustui suurimpaan todennäköiseen riskiin. Suorituskyvyn mittaamiseen käytettiin HICS:n työtoimintalomakkeita. Kutakin indikaattoria pidettiin HICS:n mukaisesti 1, 2 tai 3. Kohtuullinen suoritus määritettiin < 40 prosentiksi, keskinkertainen 41-70 prosentiksi ja korkea 71-100 prosentiksi 192 enimmäispistemäärästä. Käytettiin kuvailevia tilastoja, T-testiä ja univariaattista varianssianalyysia. Tulokset: Yhdelläkään osallistuneista sairaaloista ei ollut sairaalan katastrofien hallintasuunnitelmaa. HICS:n mukainen tulos oli keskitasoa 83 prosentissa (n = 19) osallistuneista sairaaloista. Yhdelläkään sairaalalla ei ollut korkeaa suoritustasoa. Yksittäisten osastojen suoritustaso oli keskinkertainen tai tyydyttävä lukuun ottamatta logistiikka- ja rahoitusosastoja, joiden suoritustaso oli korkeampi. Julkisten sairaaloiden suoritustaso oli yleisesti korkeampi kuin yliopistosairaaloiden (P = 0,04). Päätelmät: Iranilaisissa sairaaloissa päätöksenteon suorituskyky, jota mitattiin pöytätyöskentelyssä ja HICS:n ehdottamien indikaattoreiden avulla, oli keskinkertainen tai huono. Lisäksi tämä tutkimus osoittaa, että HICS:n työtehtävälomakkeita voidaan käyttää mallina sairaaloiden vastausten mittaamisessa. Simulaatioita voidaan käyttää valmiuden arvioimiseen, mutta niiden korrelaatiota tulosten kanssa on vielä tutkittava.

**Tulos**

Sairaaloiden vaaratilanteiden johtamisjärjestelmän (HICS) toimivuus Iranissa; päätöksenteko katastrofien aikana.

**Esimerkki 1.4650**

Useat arenavirukset ovat ihmiselle patogeenisiä, mutta niiden virulenssi vaihtelee huomattavasti. Länsi-Afrikassa esiintyvä Lassa-virus aiheuttaa vakavaa verenvuotokuumetta, kun taas toinen vanhan maailman tärkein arenavirus, lymfosyyttinen koreomeningiittivirus, aiheuttaa lievän sairauden henkilöille, joilla on normaali immuunijärjestelmä, ja se on uhka vain heikentyneen immuunijärjestelmän omaaville henkilöille. Uuden maailman taudinaiheuttajat, kuten Junin-, Machupo- ja Sabia-virus, ovat erittäin patogeenisiä ihmisille. Arenaviruksen HF:lle on ominaista korkea viremia ja yleinen immuunisuppressio, jonka mekanismia ei tunneta. Tutkimukset, joissa on käytetty viruksen käänteistä genetiikkaa, solupohjaisia määrityksiä, eläinmalleja ja ihmisen genominlaajuista assosiaatioanalyysia, ovat paljastaneet mahdollisia mekanismeja, joilla arenavirukset aiheuttavat vakavia tauteja ihmisissä. Kukin neljästä viruksen geenituotteesta (GPC, L-polymeraasi, NP ja Z-matriisiproteiini) ja useat isäntäsolutekijät (esim. αdystroglykaanit) ovat vastuussa viruksen pääsystä sisään, genomin replikaatiosta sekä apoptoosin, translaation ja interferoni-beeta (IFNβ) tuotannon estämisestä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto tämänhetkisestä tietämyksestä kunkin virusproteiinin ja isäntätekijän roolista arenaviirisen HF:n patogeneesissä. Viimeaikaisista tutkimuksista saatuja tietoja hyödynnetään uusien hoitomuotojen kehittämisessä.

**Tulos**

Virulenssimekanismien kohdentaminen arenaviruksen aiheuttaman verenvuotokuumeen ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi.

**Esimerkki 1.4651**

Vuosina 1982-1983 vankeudessa pidetyssä gepardipopulaatiossa esiintynyt kissojen tarttuvan vatsakalvotulehduksen epidemia kiinnitti huomiota gepardin (Acinoyx jubatus) alttiuteen tarttuville taudeille. Seroepidemiologisiin tutkimuksiin ja ulostemateriaalin elektronimikroskooppitutkimuksiin perustuvat myöhemmät havainnot vahvistivat, että gepardit voivat todellakin saada tartunnan koronaviruksista, jotka olivat antigeenisesti sukua kotikissoja vaivaaville koronaviruksille eli kissan tarttuvalle vatsakalvotulehdukselle (feline infectious peritonitis virus/feline enteric coronavirus). Samanaikaisesti gepardien ilmeisen lisääntyneen alttiuden kanssa tartuntataudeille tehtiin havaintoja siitä, että gepardit olivat geneettisesti epätavallisia sikäli, että suuri osa entsyymiä koodaavista lokuksista oli monomorfisia ja että sukuunsa liittymättömät gepardit kykenivät hyväksymään allogeenisia ihonsiirtoja. Nämä tiedot antoivat pohjan hypoteesille, jonka mukaan gepardi oli intensiivisen sisäsiitoksen myötä tullut alttiimmaksi virusinfektioille geneettisen homogeenisuuden seurauksena.

**Tulos**

Kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen virusinfektion biologiset ja patologiset seuraukset gepardilla Lyhyt katsaus

**Esimerkki 1.4652**

Lisääntyvä tutkimus on osoittanut, että aivojen ja lihasten arnT-like 1 (BMal1) ja muiden vuorokausikellon geenien ilmentymistä voidaan säädellä lääkkeillä ja myrkyllisillä aineilla. Osoitimme aiemmin, että Herba epimedii -kasvista uutettu icariin edistää osteogeenistä erilaistumista. Mekanismi, joka on taustalla icariinin ja BMal1:n välisessä yhteydessä luuytimestä peräisin olevien mesenkymaalisten kantasolujen (BMScs) osteogeeniseen erilaistumiseen, on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään ikariinin ja BMal1:n välistä yhteyttä BMScs:ien osteogeeniseen erilaistumiseen. Solujen proliferaation arviointiin käytettiin solulaskentakoe Kit-8:aa. Luun morfogeneettisen proteiini 2:n (BMP2), runX-perheen transkriptiotekijä 2:n (runX2), emäksisen fosfataasin (alP), osteokalsiinin (oc) ja BMal1:n ilmentymistä BMScs:ssä arvioitiin käänteisellä transkriptio-kvantitatiivisella Pcr:llä ja western blottingilla. Lisäksi tehtiin alP- ja alizarin red S (arS) -värjäys. ikariini edisti BMSc:n proliferaatiota ja lisäsi osteogeenisten geenien ja BMal1:n ilmentymistä. lisäksi BMal1:n yliekspressio lisäsi osteogeenisten geenien BMP2:n, runX2:n, alP:n ja oc:n ilmentymistä. Lisäksi vahvistimme, että BMal1:n puute tukahdutti osteogeenisen erilaistumisen BMScs:ssä. Lopuksi BMal1 -/-BMScs:n arS-värjäys osoitti, että BMal1 oli olennainen välittäjä matriksin mineralisaatiossa osteogeenisen erilaistumisen aikana. lopuksi nämä tulokset osoittivat, että ikariini edisti osteogeenistä erilaistumista BMal1-BMP2-signalisaation kautta BMScs:ssä. Tässä tutkimuksessa kuvattiin näin ollen icariinille uusi kohde, jolla on potentiaalisia sovelluksia osteogeenisten häiriöiden hoidossa.

**Tulos**

Icariin edistää BMSC:iden osteogeenistä erilaistumista säätelemällä BMAL1-ekspressiota BMP-signaloinnin kautta

**Esimerkki 1.4653**

Virusgenotyyppien kelpoisuuden määrittämisestä on tullut virologian vakiokäytäntö, koska se on välttämätöntä niiden evoluutiopotentiaalin arvioimiseksi. Darwinistinen soveltuvuus, joka määritellään tietyn genotyypin etuna suhteessa vertailugenotyyppiin, on monimutkainen ominaisuus, joka kuvaa yhdellä luvulla eroja suorituskyvyssä virustartunnan jokaisessa vaiheessa. Missä määrin viruksen kunto johtuu erityisistä molekyylivuorovaikutuksista isäntätekijöiden ja säätelyverkostojen kanssa infektion aikana? Voimmeko tunnistaa isännän geenejä funktionaalisiin luokkiin, joiden ilmentyminen riippuu viruksen kyvykkyydestä? Tässä tutkimuksessa verrattiin sellaisten tupakkakasvien transkriptomeja, jotka oli infektoitu seitsemällä tupakan etch-potyviruksen genotyypillä, jotka eroavat toisistaan kunnon suhteen. Havaitsimme, että mitä suuremmat fitness-erot genotyyppien välillä ovat, sitä erilaisempia transkriptomiprofiilit ovat. Johdonmukaisesti kaksi erilaista mutaatiota, toinen viruksen RNA-polymeraasissa ja toinen viruksen RNA-vaimennuksen suppressorissa, johtivat merkittävästi samanlaisiin geeniekspressioprofiileihin. Lisäksi tunnistimme isäntägeenejä, joiden ilmentyminen korreloi merkittävästi, positiivisesti tai negatiivisesti, viruksen kyvykkyyden kanssa. Differentiaalisesti ilmentyvät geenit, jotka korreloivat positiivisesti viruksen kyvykkyyden kanssa, aktivoivat hormoni- ja RNA-vaimennuksen välittämiä kasvin puolustautumisreittejä. Sitä vastoin ne, jotka korreloivat negatiivisesti fitnessin kanssa, vaikuttavat aineenvaihduntaan, kasvun vähenemiseen ja kehitykseen. Kaiken kaikkiaan nämä tulokset paljastavat viruksen kunnon suuren tietosisällön ja viittaavat sen mahdolliseen käyttöön ennustettaessa eroja tartunnan saaneiden isäntien genomiprofiileissa.

**Tulos**

Viruksen kelpoisuus korreloi isännän transkriptomiin aiheuttaman häiriön suuruuden ja suunnan kanssa: Tupakan etch-potyvirus-tupakka-tapaustutkimus.

**Esimerkki 1.4654**

Vuonna 2012 uusi koronavirus, joka alun perin nimettiin ihmisen koronavirukseksi EMC (HCoV-EMC), mutta joka äskettäin nimettiin uudelleen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän ihmisen koronavirukseksi (MERS-CoV), tunnistettiin potilailla, jotka kärsivät vakavasta akuutista hengitystieinfektiosta ja sitä seuranneesta munuaisten vajaatoiminnasta, joka johti kuolemaan. Käynnissä olevissa epidemiologisissa tutkimuksissa ja takautuvissa tutkimuksissa on löydetty 61 laboratoriossa vahvistettua tapausta, joissa tämä uusi koronavirus on aiheuttanut infektion, ja tähän mennessä 34 kuolemantapausta. Tämä uusi koronavirus on viljeltävissä, ja kaksi täydellistä genomisekvenssiä on nyt saatavilla. Lisäksi on kehitetty molekyylitunnistus ja epäsuora immunofluoresenssimääritys. Tässä asiakirjassa esitetään yhteenveto tämän uuden ihmisen koronaviruksen viimeaikaisista edistysaskelista, mukaan lukien sen löytäminen, genominen karakterisointi ja osoittaminen. HCoV-EMC, MERS-CoV, genominen karakterisointi, molekulaarinen osoittaminen Geng H Y, Tan W J. A novel human coronavirus: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän ihmisen koronavirus.

**Tulos**

TIEDE KIINAN ERIKOISAIHE: A novel human coronavirus: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän aiheuttama ihmisen koronavirus.

**Esimerkki 1.4655**

RNA:n vaimentaminen, mukaan lukien RNA-interferenssi, on uusi geenien säätelymenetelmä ja yksi tehokkaista isännän puolustusmekanismeista viruksia vastaan. Evoluution aikana virukset ovat koodanneet proteiineja, joilla on potentiaalia tukahduttaa isännän RNA-vaimennusmekanismi vastapuolustusstrategiana. Virusten koodaamat RNA-vaimennuksen tukahduttajat (RSS) voivat toimia tärkeinä biologisina välineinä yksityiskohtaisten RNA-vaimennuspolkujen selvittämisessä ja myös virusvastaisten strategioiden kehittämisessä. RSS:ien seulonta ja tunnistaminen ovatkin erittäin tärkeitä kasvibioteknologian alalla. Kuvaamme kaksi vihreää fluoresoivaa proteiinia (GFP) sisältävää kasvien koejärjestelmää, jotka perustuvat kahteen eri periaatteeseen, nimittäin geminiviraalisen replikonin hiljentämisen kumoamiseen ja rolling circle -replikaation (RCR) tehostamiseen. Näitä proof-of-concept-esimerkkejä ja määritysjärjestelmiä voitaisiin käyttää erilaisten kasvi-, eläin- ja hyönteisvirusten ORF:ien seulontaan RSS-toimintojen tunnistamiseksi.

**Tulos**

Viruksen koodaamien RNA:n vaimentamisen tukahduttajien seulonta ja tunnistaminen

**Esimerkki 1.4656**

Tavoite: Tehokas hengitysteiden hallinta edellyttää sekä oikeaa tekniikkaa että asianmukaisia laitteita. Kehittyneiden elämää ylläpitävien tekniikoiden laajamittaisen käyttöönoton myötä ensihoitopalveluissa (EMS) orotrakeaalista intubaatiota suorittavat nykyään paitsi ammattilaiset myös monissa tapauksissa muut kuin ammattilaiset. Koska taitoja on monipuolistettu laajasti, testasimme, pystyykö Sunscope, patentoitu henkitorven intubaatiolaite, jossa on digitaalinen näyttö, helpottamaan henkitorven intubaatiota naiivin EMS-henkilöstön toimesta, jolla on erilainen koulutustausta. Menetelmät: Teimme tutkimuksen määrittääksemme onnistumisprosentin ja ajan, joka kului orotrakeaaliputken asettamiseen nukkeen Sunscopen avulla. Osallistujat sijoitettiin ammattilaisryhmään (eli anestesiologit ja ensihoitajat; EMT-P) tai ei-ammattilaisryhmään (eli ensihoitoteknikot; EMT). Intubaatio vaati kolme vaihetta: laitteiden valmistelu, äänihuulten altistaminen ja putken asettaminen. Vanhempi henkilökunnan jäsen kirjasi kunkin vaiheen vaatiman ajan, ja tiedot analysoitiin ei-parametristen tilastojen avulla. Tulokset: Jokainen peräkkäinen vaihe oli ammattilaisryhmällä merkitsevästi lyhyempi kuin ei-ammattilaisryhmällä ensimmäisen kokeen aikana: laitteiden valmistelu 10,5 AE 2,1 vs. 11,9 AE 4,1 sekuntia; äänihuulten altistaminen 7,4 AE 7,7 vs. 12,2 AE 7,7 sekuntia; putken asettaminen 8,8 AE 4,8 vs. 17,6 AE 9,4 sekuntia; ja intubaatioon tarvittava kokonaisaika 26,7 AE 8,8 vs. 35,8 AE 19,6 sekuntia. Ammattitaitoiset lääkärit eivät osoittaneet merkittävää parannusta ajan lyhenemisen suhteen seuraavissa kolmessa kokeessa. Toisaalta ei-ammattimaiset hoitajat eivät osoittaneet merkittäviä eroja äänihuulten paljastamiseen tarvittavan ajan ja kokonaisoperaatioajan suhteen kolmannen kokeen jälkeen verrattuna ammattimaisiin hoitajiin. Päätelmät: Tutkimuksemme osoittaa, että ammattilaiset pystyvät käyttämään Sunscopea ensimmäisellä yrityksellä. Huolimatta perinteisen endotrakeaalisen intubaation puutteellisesta koulutuksesta ensihoitohenkilökunta (EMT-I ja -II) pystyi suorittamaan intubaation ensimmäisellä yrityksellä; toistuvan harjoittelun jälkeen intubaatioon tarvittava aika lyheni merkittävästi. Kaikkien tasojen aloittelevat ensihoitajat pystyivät helposti visualisoimaan äänihuulet Sunscopen avulla ja siten asettamaan endotrakeaaliputken luotettavasti alle 1 minuutissa, riippumatta heidän taidoistaan ennen testausta.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli

**Esimerkki 1.4657**

Taustaa Paikallisten virusten etiologian epidemiologia on olennaisen tärkeää viruksen aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoidon kannalta. Kiinassa on saatavilla vain vähän tietoa virusperäisten hengitystieinfektioiden epidemiologiasta erityisesti pienissä ja keskisuurissa kaupungeissa ja maaseudulla. Tavoitteet Shenzhenissä, Kiinassa, tehtiin kolmivuotinen tutkimus sairaalahoitoon otettujen lasten akuuttien hengitystieinfektioiden virusetiologian ja kausivaihtelun määrittämiseksi. Menetelmät Tutkimukseen soveltuvilta lapsilta kerättiin nenänielun aspiraatit. Influenssa ja muut hengitystievirukset testattiin samanaikaisesti molekyylimäärityksillä. Tiedot analysoitiin esiintymistiheyden ja kausivaihtelun kuvaamiseksi. Tutkimukseen osallistuneista 2025 lapsesta 971 (48Á0 %) oli positiivisia vähintään yhden viruksen aiheuttaman patogeenin suhteen, joista 890 (91Á7 %) oli alle 4-vuotiaita. Kolme yleisintä virusta olivat influenssa A (IAV; 35Á8 %), hengitysteiden synktiovirus (RSV; 30Á5 %) ja ihmisen rinovirus (HRV; 21Á5 %). Yhteisinfektioita todettiin 302 tapauksessa (31Á1 %), ja kaksoisvirusinfektio oli hallitseva. RSV, HRV ja IAV olivat yleisimmät virusaiheuttajat, jotka olivat mukana samanaikaisessa infektiossa. Kaiken kaikkiaan havaittiin selviä kausihuippuja, jotka ajoittuivat pääasiassa maaliskuusta toukokuuhun ja joiden voimakkuus vaihteli vuodesta toiseen. Johtopäätökset Tämä tutkimus tarjoaa perusprofiilin akuutin hengitystievirusinfektion epidemiologiasta sairaalahoitoon otetuilla lapsilla Shenzhenissä. Virusten kirjo tutkimusalueella on samankaltainen kuin muualla, mutta kausivaihtelu liittyy läheisesti maantieteelliseen sijaintiin ja eroaa Pohjois-Kiinan suurkaupungeissa ja naapurimaassa Hongkongissa vallitsevasta tilanteesta.

**Tulos**

Kolmen vuoden prospektiivinen tutkimus akuuttien hengitystieinfektioiden epidemiologiasta sairaalahoitoon otetuilla lapsilla Shenzhenissä, Kiinassa.

**Esimerkki 1.4658**

Dendriittisoluista (DC) peräisin olevat tai kasvaimesta peräisin olevat eksosomit ovat nanometrin kokoisia kalvovesikkeleitä, jotka voivat indusoida spesifistä kasvaimen vastaista immuniteettia. Eksosomipohjaisen kasvainrokotteen immunogeeninen potentiaali ja tehokkuus eivät kuitenkaan ole riittävän tyydyttäviä, jotta sillä voitaisiin saavuttaa parantava vaikutus kliinisissä tutkimuksissa. Tässä artikkelissa tutkittiin, voiko kasvainsolujen IL-18-geenimuuntelu lisätä IL-18-geenimuunteluista kasvainsoluista peräisin olevien eksosomien tehoa. Transfektoimme karsinoembryonista antigeenia (CEA) ilmentäviä kasvainsoluja ihmisen IL-18:aa (AdhIL-18) koodaavalla rekombinantilla adenoviruksella ja valmistimme IL-18-geenillä modifioiduista kasvainsoluista eksosomeja, Exo/IL-18:a. Havaitsimme, että Exo/IL-18 sisältää luonnollisesti CEA:ta ja bioaktiivista IL-18:ta. Lisäksi Exo-IL-18 on tehokas kemoattraktiivinen DC- ja T-solujen houkuttelija, joka tehostaa PBMC:n proliferaatiota ja Th1-sytokiinien vapautumista sekä edistää DC:n fenotyyppistä ja toiminnallista kypsymistä. Lisäksi Exo/IL-18-pulssatut DC:t ovat varsin tehokkaita indusoimaan HLA-A\*0201-rajoitteisia, CEA-spesifisiä CD8+ CTL:iä HLA-A\*0201 CEA+-syöpäpotilaiden PBMC:stä in vitro. Lähes kaikissa näissä kokeissa Exo/IL-18:lla on voimakkaampia toimintoja kuin tavanomaisesti valmistetuilla eksosomeilla, jotka on johdettu kantakasvainsoluista ilman IL-18-geenimuuntelua. Tuloksemme viittaavat siihen, että Exo/IL-18:lla on voimakkaampi kyky indusoida spesifinen kasvaimen vastainen immuniteetti, ja strategiamme eksosomien IL-18-modifikaatiosta on toteuttamiskelpoinen lähestymistapa eksosomipohjaisten kasvainrokotteiden kehittämiseen.

**Tulos**

IL-18-geenillä modifioiduista CEA-positiivisista kasvainsoluista peräisin olevien eksosomien tehostettu dendriittisolujen kypsymisen ja HLA-A\*0201-rajoitteisen CEA-spesifisen CD8 + CTL-vasteen induktio.

**Esimerkki 1.4659**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, havaitseeko kanan melanooman erilaistumiseen liittyvä geeni 5 (MDA5) tarttuvan bursaalitaudin viruksen (IBDV) infektion käynnistävän ja voimistavan synnynnäisen immuunivasteen kanan MDA5 (chMDA5) signaalireitillä. Kanan alkion fibroblastisolut DF-1 infektoitiin IBDV LP1:llä infektiokertoimella (MOI) 0,5 tai 10. Lisäksi chMDA5:n knockdown ja yliekspressio suoritettiin transfektoimalla DF-1-solut chMDA5:een kohdistuvalla pienellä häiritsevällä RNA:lla (siRNA) tai chMDA5:tä ilmentävällä DNA:lla. Transfektoidut solut infektoitiin IBDV LP1:llä MOI:lla 10. Soluviljelmien supernatantit ja lysaatit kerättiin 2, 8, 16 ja 24 tuntia infektion jälkeen (hpi) IBDV-titterin määrittämistä ja RNA:n uuttamista varten. IBDV:n RNA-kuormat ja kanan MDA5:n, interferoni-b:n (IFN-b) promoottorin stimulaattori 1:n (IPS-1), interferonin säätelytekijä-3:n (IRF-3), IFN-b:n, kaksijuosteisesta RNA:sta riippuvaisen proteiinikinaasin (PKR), 2 0 ,5 0 -oligoadenylaattisyntetaasin (OAS), myksoviruksen resistenssigeenin (Mx) ja päähistokompatibiliteettikompleksin luokan I (MHC-luokka I) mRNA:n ilmentymistasot määritettiin reaaliaikaisella RT-RT-PCR:llä. IBDV-tiitteri nousi 1,4 9 10 7 plakkien muodostavaan yksikköön (PFU)/ml 24 hpi:ssä, ja IBDV:n RNA-kuorma oli 464 ng/lL 24 hpi:ssä. Kanan MDA5:n, IRF-3:n, IFN-b:n, PKR:n, OAS:n, Mx:n ja MHC-luokan I mRNA:n ilmentymistasot IBDV-infektoituneissa DF-1-soluissa kohosivat merkitsevästi (p \ 0,05) 906-, 199-, 26 310-, 12-, 66 144-, 64 039- ja 33-kertaisiksi. Transfektiosta ekspressoitu chMDA5 ja IBDV-infektiosta peräisin oleva kaksoissäikeinen RNA olivat lokalisoituneet tai kolokalisoituneet DF-1-solujen sytoplasmassa 16 hpi:ssa. Kun chMDA5:tä tyrmättiin DF-1-soluissa, IBDV-tiitterit ja RNA-kuormat olivat merkittävästi korkeammat (p \ 0,05) kuin DF-1-soluissa, joissa ei ollut chMDA5:n tyrmäystä 24 hpi:n kohdalla. Kanan MDA5:n, IRF-3:n, IFN-b:n ja MHC-luokan I ekspressiotasot chMDA5:n knockdown-dIF-1-soluissa olivat merkittävästi alhaisemmat (p \ 0,05) 16 ja 24 hpi:n kohdalla. DF-1-soluissa, jotka yliekspressoivat chMDA5:tä transfektoimalla chMDA5:tä ilmentävällä DNA:lla, IBDV-tiitterit ja RNA-kuormat olivat merkittävästi pienemmät (p \ 0,05) 16 ja 24 hpi:n kohdalla, ja kanan MDA5:n, IRF-3:n, IFN-b:n, PKR:n, OAS:n, Mx:n ja MHC-luokan I ilmentyminen oli merkittävästi suurempaa (p \ 0,05) 2 hpi:n kohdalla. Tulokset osoittivat, että kana MDA5 tunnisti IBDV-infektion ja että tämä vuorovaikutus johti kana MDA5:een liittyvien synnynnäisten immuunigeenien aktivoitumiseen ja kana MHC-luokan I säätelyyn.

**Tulos**

Kanan melanooman erilaistumiseen liittyvä geeni 5 (MDA5) tunnistaa tarttuvan bursaalitaudin virusinfektion ja laukaisee MDA5:een liittyvän synnynnäisen immuniteetin.

**Esimerkki 1.4660**

Taustaa: MHC (Major Histocompatibility Complex) on genominen alue, joka sisältää geenejä, joilla on ratkaiseva rooli immuunivasteissa. MHC-luokan I ja II geenit koodaavat solun pinnalla ilmentyviä antigeenejä esitteleviä molekyylejä. Patogeenien suuren vaihtelevuuden torjumiseksi MHC on kehittynyt alueeksi, joka on organisaationsa, lukumääränsä ja polymorfiansa suhteen huomattavan heterogeeninen. MHC:n tutkiminen eri mallilajeissa auttaa ymmärtämään immuniteetin mekanismeja, sairauksia ja niiden evoluutiota. Kamelit ovat taloudellisesti tärkeitä kotieläimiä ja mielenkiintoisia biomalleja. Vanhan maailman kameleista on tunnistettu kolme lajia: dromedaari (Camelus dromedarius), baktriankameli (Camelus bactrianus) ja luonnonvarainen kameli (Camelus ferus). Merkityksestään huolimatta MHC-genomialueesta, sen järjestäytymisestä ja monimuotoisuudesta kameleilla tiedetään vain vähän. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa, kartoittaa ja luonnehtia vanhan maailman kamelieläinten MHC-alue, kiinnittäen erityistä huomiota geneettiseen vaihteluun valituissa MHC II -luokan lokuksissa. Tulokset: Fyysinen kartoitus sijoitti MHC-alueen Camelus dromedariuksen kromosomille 20. Koko genomin sekvenssien sytogeneettiset ja vertailevat analyysit osoittivat, että kolmen tärkeimmän osa-alueen järjestys on "Centromere -Class II -Class III -Class I". DRA-, DRB-, DQA- ja DQB-eksonien 2 sekvenssit, jotka koodaavat vastaavien luokan II antigeenin esittelevien molekyylien antigeenin sitoutumiskohtaa, osoittivat suurta samankaltaisuutta sekvensseissä ja laajamittaista alleelien jakamista kaikissa kolmessa lajissa. Kaikilla lajeilla havaittiin odottamattoman vähän polymorfismia, jossa alleelien ja haplotyyppien määrä oli vähäinen, vaikka analysoitujen kamelien maantieteellinen alkuperä oli erilainen. DRA-lokuksen todettiin olevan polymorfinen, ja kaikilla kolmella lajilla oli kolme yhteistä alleelia. Camelus dromedarius -lajin muinaisista DNA-näytteistä saadut DRA- ja DQA-sekvenssit viittaavat siihen, että polymorfismia saattaa esiintyä lisää. Päätelmät: Tässä tutkimuksessa saatiin näyttöä siitä, että kameleilla on MHC, joka on verrattavissa muihin nisäkäslajeihin sen genomisen lokalisoinnin, organisoinnin ja sekvenssin samankaltaisuuden osalta. Kuvasimme muinaista variaatiota DRA-lokuksessa, joka on monomorfinen useimmilla lajeilla. MHC-luokan II geenien molekulaarisen monimuotoisuuden laajuus näyttää olevan vanhan maailman kameleilla huomattavasti pienempi kuin muilla nisäkäslajeilla.

**Tulos**

Suuren histokompatibiliteettikompleksin esiintyminen vanhan maailman kamelieläimillä ja sen luokan II geenien vähäinen polymorfismi.

**Esimerkki 1.4661**

Koronaviruksille (CoV), jotka ovat kuorellisia positiivisen sensorisen RNA:n viruksia, on ominaista niiden pinnalta ulkonevat kerhonmuotoiset piikit, epätavallisen suuri RNA-genomi ja ainutlaatuinen replikaatiostrategia. Koronavirukset aiheuttavat nisäkkäille ja linnuille erilaisia tauteja lehmien ja sikojen suolistotulehduksesta ja kanojen ylähengitystieinfektioista ihmisen mahdollisesti tappaviin hengitystieinfektioihin. Tässä esitellään lyhyesti koronaviruksia, niiden replikaatiota ja patogeenisuutta sekä nykyisiä ehkäisy- ja hoitostrategioita. Käsittelemme myös erittäin patogeenisen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) ja hiljattain tunnistetun Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) taudinpurkauksia. Koronavirukset (CoV) ovat suurin virusten ryhmä, joka kuuluu Nidovirales-järjestykseen, johon kuuluvat Coronaviridae-, Arteriviridae- ja Roniviridae-heimot. Coronavirinae on yksi Coronaviridae-heimon kahdesta alaryhmästä, joista toinen on Torovirinae. Coronavirinae jaetaan edelleen neljään ryhmään, alfa-, beta-, gamma- ja delta-koronaviruksiin. Virukset lajiteltiin alun perin näihin ryhmiin serologian perusteella, mutta nykyään ne jaetaan fylogeneettisen klusteroinnin perusteella. Kaikki Nidovirales-järjestykseen kuuluvat virukset ovat kuorellisia, segmentoimattomia positiivisen sensorisen RNA:n viruksia. Niillä kaikilla on RNA-viruksiksi hyvin suuret genomit, ja Coronavirinae-viruksilla on suurimmat tunnistetut RNA-genomit, jotka sisältävät noin 30 kilobaasin (kb) genomit. Muita yhteisiä piirteitä Nidovirales-järjestyksessä ovat: i) erittäin konservoitunut genomiorganisaatio, jossa suuri replikaasigeeni edeltää rakenne- ja liitännäisgeenejä; ii) monien ei-rakenteellisten geenien ilmentyminen ribosomaalisen frameshiftingin avulla; iii) useat ainutlaatuiset tai epätavalliset entsymaattiset aktiviteetit, joita koodataan suuressa replikaasitranskriptaasipolyproteiinissa; ja iv) myöhemmän sukupolven geenien ilmentyminen syntetisoimalla 3′:n sisäkkäisiä sub-genomisia mRNA:ita. Itse asiassa Nidovirales-järjestyksen nimi on johdettu näistä 3′:n pesäkkeisistä mRNA:ista, sillä nido on latinaa ja tarkoittaa "pesää". Suurimmat erot Nidovirus-perheiden sisällä ovat lukumäärässä, tyypissä ja Coronavirusvirusten virionit ovat pallomaisia, ja niiden halkaisija on noin 125 nm, kuten viimeaikaisissa kryoelektronitietokonetomografian ja kryoelektronimikroskopian avulla tehdyissä tutkimuksissa on kuvattu [2,3]. Koronavirusten näkyvin piirre on virionin pinnasta lähtevät klubinmuotoiset piikkihaarakkeet. Nämä piikit ovat virionin tunnusomainen piirre, ja ne antavat niille auringon koronan vaikutelman, minkä vuoksi ne on nimetty koronaviruksiksi. Virionin kuoren sisällä on nukleokapsiidi. Koronavirusten nukleokapsidit ovat kierteisesti symmetrisiä, mikä on harvinaista positiivisen sensorisen RNA-viruksen virusten keskuudessa, mutta paljon yleisempää negatiivisen sensorisen RNA-viruksen virusten keskuudessa. Koronaviruksen viruspartikkelit sisältävät neljä päärakenneproteiinia. Nämä ovat piikki- (S), kalvo- (M), kuori- (E) ja nukleokapsidi- (N) proteiinit, jotka kaikki on koodattu viruksen genomin 3′-päässä. S-proteiini (∼150 kDa) käyttää N-terminaalista signaalisekvenssiä päästäkseen ER:ään, ja se on voimakkaasti N-sidoksissa glykosyloitunut. Viruksen koodaaman S-proteiinin homotrimeerit muodostavat viruksen pinnalla erottuvan piikkirakenteen [4, 5] . Trimeerinen S-glykoproteiini on luokan I fuusioproteiini [6], ja se välittää kiinnittymistä isännän reseptoriin [7] . Useimmissa mutta ei kaikissa koronaviruksissa isäntäsolun furiinin kaltainen proteaasi pilkkoo S:n kahdeksi erilliseksi polypeptidiksi, jotka on merkitty S1:ksi ja S2:ksi [8, 9] . S1 muodostaa S-proteiinin suuren reseptoria sitovan domeenin, kun taas S2 muodostaa piikkimolekyylin varren [10] . M-proteiini on virionin runsain rakenneproteiini. Se on pieni (∼25-30 kDa) proteiini, jolla on kolme transmembraanidomeenia [11], ja sen uskotaan antavan virionille sen muodon. Sillä on pieni N-terminaalinen glykosyloitu ektodomeeni ja paljon suurempi C-terminaalinen Fehr ja Perlman Virionin alkuperäinen kiinnittyminen isäntäsoluun käynnistyy S-proteiinin ja sen reseptorin välisestä vuorovaikutuksesta. Reseptoria sitovien domeenien (RBD) paikat koronaviruksen S-proteiinin S1-alueella vaihtelevat viruksesta riippuen, ja joissakin RBD on S1:n N-terminaalissa (MHV), kun taas toisissa (SARS-CoV) RBD on S1:n C-terminaalissa [29, 30] . S-proteiinin ja reseptorin vuorovaikutus on ensisijainen tekijä, jonka perusteella koronavirus Fehr ja Perlman Fehr ja Perlman

**Tulos**

Koronavirukset: Yleiskatsaus niiden replikaatioon ja patogeneesiin HHS Public Access

**Esimerkki 1.4662**

Taustaa: Hiilen polttaminen suljetussa huoneessa on viime aikoina noussut toiseksi yleisimmäksi itsemurhavälineeksi Hongkongissa, ja se aiheuttaa vuosittain noin 200 kuolemaa. Koska hiilenpolton itsemurhien uhreilla on ainutlaatuinen sosiodemografinen profiili (eli pääasiassa taloudellisesti aktiivisia miehiä), he saattavat tehdä itsemurhan tiettyinä ajankohtina. Hiilenpoltolla tehtyjen itsemurhien ajallisista malleista tiedetään kuitenkin vain vähän. Menetelmät: Hongkongin väestönlaskenta- ja tilastokeskuksen rekisteröidyistä kuolemantapauksista saatiin tietoja tavanomaisessa työiässä (20-59-vuotiaat) olevien uhrien itsemurhista vuosilta 2001-2008. Kaikkiaan 1649 hiilenpolton itsemurhatapausta analysoitiin kaksivaiheisella menettelyllä, jossa ensin tutkittiin itsemurhien esiintyvyyden ajallista epäsymmetriaa ja sitten sitä, vaikuttivatko sukupuoli ja/tai taloudellinen asema näihin epäsymmetrioihin. Poissonin regressioanalyysejä käytettiin mallintamaan itsemurhien kuukausittaiset ja päivittäiset mallit taloudellisen aseman ja sukupuolen mukaan. Tulokset: Tuloksistamme kävi ilmi, että hiilenpolttoon liittyvien itsemurhien kuukausittaiset ja päivittäiset ajalliset vaihtelut Hongkongissa olivat huomattavia. Kuten aiemmat havainnot kaikista itsemurhakuolemista, yleinen kevään huippu oli huhtikuussa, ja maanantai oli yleinen korkean riskin päivä kaikissa ryhmissä. Vaikka sukupuoli määritteli hiilenpoltolla tehtyjen itsemurhien vaihtelua, vaihtelun suuruuteen vaikutti uhrien taloudellinen asema. Päätelmät: Itsemurhamenetelmien perinteinen luokittelu joko väkivaltaisiin tai ei-väkivaltaisiin menetelmiin on omiaan jättämään huomiotta tiettyjen menetelmien ajalliset vaihtelut. Tässä tutkimuksessa havaittu sukupuolen ja taloudellisen aseman välinen vuorovaikutus osoittaa, että sukupuoli olisi otettava huomioon tutkittaessa taloudellisen aseman vaikutusta itsemurhien ajallisiin vaihteluihin. Tämä havainto viittaa myös siihen, että itsemurhien ehkäisytoimien olisi oltava sekä aika- että alaryhmäkohtaisia.

**Tulos**

Työikäisen väestön itsemurhien ajallinen jakautuminen Hongkongin erityishallintoalueella: taloudellisen aseman ja sukupuolen vaikutus hiilenpolton itsemurhiin.

**Esimerkki 1.4663**

Kuorellista bakulovirus-/hyönteissolujärjestelmää on käytetty laajalti rekombinanttiproteiinien, myös virusfuusion proteiinien, ilmentämiseen. Testasimme wiid-tyl~ baculoviruksen endogeenisen fuusioproteiinin aktiivisuutta. Synsyyttien muodostumista, väriaineen siirtymistä ja kapasitanssikanavia havaittiin sen jälkeen, kun infektoituja Spodopterafrugiperda-soluja oli inkuboitu happamissa väliaineissa, mikä oli yhdenmukaista fuusioproteiinin aktiivisuuden kanssa. Vain lyhyt 10 sekunnin pituinen happopulssi riittää synsytioiden muodostumisen kolminkertaistamiseen. Samanlaisia tuloksia saatiin rekombinanttibaculoviruksella. Tämä uusi ~ys:e,r~ !,\_ on kätevä pH-aktivoituneen ccll~dl-fuusion tutkimiseen. Tämän kuorellisen viruksen käyttäminen rekomlHzanttien fuusioproteiinien mekanismin tutkimiseen vaatii kuitenkin varovaisuutta. Membrane fusion; Viral fusion; Enveloped virus; Cell-cell fusion; Baculovirus exprer~ion system Published by Elsevier Science Publishers B. It. 92] Nide 304, numero 2,3 FEBS LETTERS -lehti.

**Tulos**

Hapan pH indusoi bakuloviruksella infektoituneiden solujen fuusioitumisen synsyyteiksi.

**Esimerkki 1.4664**

Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) aiheuttaa merkittäviä taloudellisia tappioita siipikarjateollisuudelle kaikkialla maailmassa. IBV:n valtava geneettinen monimuotoisuus vaikeuttaa viruksen diagnosointia ja valvontaa. Ymmärtääksemme Kashmirin Himalajalla vallitsevan IBV:n luonnetta luonnehdimme kahta kenttäkantaa, jotka oli eristetty immunisoimattomista broilereista, piikkiglykoproteiinin S1-alayksikön sekvenssin ja fylogeneettisen analyysin avulla. Analyysi osoitti, että molemmat isolaatit ovat identtisiä keskenään, ja niiden nukleotidi- ja aminohapposekvenssi-identiteetit olivat 99,4 % ja 98,4 %. Niiden S1-geenin sekvenssi eroaa vaihtelevasti vertailuserotyyppien sekvensseistä. Molemmat ovat "Massachusetts-tyyppisiä" ja kuuluvat IBV:n genotyypin GI-1-linjaan. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että molemmat isolaatit sijoittuvat samaan haaraan kuin monet äskettäin Kiinasta ja Iranista raportoidut IBV-kannat. Todennäköisesti nämä alueellisesti sukua olevat isolaatit edustavat revertantteja rokotekantoja, joita luonnonvaraiset muuttolinnut ovat saattaneet levittää alueelle. Tämä tutkimus on ensimmäinen raportti Kashmirin Himalajan alueelta peräisin olevan IBV:n molekyylitodisteista ja fylogeneettisestä karakterisoinnista, ja se osoittaa luonnonvaraisten muuttolintujen mahdollisen roolin IBV:n leviämisessä alueella.

**Tulos**

Kashmirin broilereista eristetyn tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen genotyypitys ja fylogeneettinen analyysi

**Esimerkki 1.4665**

Sen selvittämiseksi, mitkä hoitokäytännöt liittyvät Cryptosporidium parvum -bakteerin lisääntyneeseen esiintyvyyteen karjan sisällä maidontuotantotiloilla eteläisessä Ontariossa, otettiin ulostenäytteet 1089:ltä 7-28 päivän ikäiseltä vasikalta 119 karjasta. Tietoja hoitokäytännöistä saatiin käyttämällä kyselylomaketta, joka laadittiin käyttäen muunnettua Delphi-tekniikkaa. Tiedot analysoitiin käyttämällä yksi- ja monimuuttujaista negatiivista binomiregressiota. Kaiken kaikkiaan 30 prosentilla tutkimukseen osallistuneista vasikoista oli C. parvum - ookystia, ja vähintään yksi positiivinen vasikka havaittiin 77 prosentissa karjoista. Karjan sisäinen esiintyvyys vaihteli välillä 0-80 prosenttia. Monimuuttujamallinnuksessa ennustetekijät, jotka olivat merkittävästi yhteydessä lisääntyneeseen irtoamisen esiintyvyyteen, olivat vasikoiden hinkuyskäprofylaksian käyttö lehmillä (riskisuhde [RR] 1,70, P < 0,01) ja vasikoilla (RR 1,38, P = 0,02) sekä maidonkorvikkeen syöttäminen ensimmäisellä elinviikolla (RR 1,40, P = 0,02). Sitä vastoin betonilattia vasikoiden www.elsevier.com/locate/prevetmed Preventive Veterinary Medicine 83 (2008) 11-23 \* Corresponding author. pitopaikoissa (RR 0,59, P < 0,01) ja saippuan tai pesuaineen käyttö vasikoiden ruokintavälineiden pesussa (RR 0,61, P < 0,01) näyttivät suojaavan. #

**Tulos**

Hoitokäytäntöjen ja karjan sisäisen Cryptosporidium parvum -erityksen esiintyvyyden välinen yhteys maidontuotantotiloilla Etelä-Ontariossa.

**Esimerkki 1.4666**

Nykyiset influenssarokotteet antavat hemagglutiinikantakohtaisen suojan, mutta harvoin ristikkäissuojan eri kantoja vastaan. Siksi on erityisen tärkeää kehittää yleisrokote viruksen konservoituneita proteiineja tai konservoituneita alueita vastaan. Tässä tutkimuksessa käytimme kohdeantigeeninä influenssaviruksen M2-proteiinin (M2e) N-terminaalista solunulkoista aluetta ja rakensimme kaksi optimoitua M2e-dna-rokotetta (p-tPA-p3M2e ja p-p3M2e), joilla oli suurempi antigeeninen epitooppitiheys ja tehostettu antigeenin eritys. Molemmat rokotteet saivat aikaan voimakkaan M2e-spesifisen humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen rokotetuissa hiirissä. Nämä kaksi rokotetta antoivat myös suojan homo-subtyypillisen H1N1-viruksen tappavaa infektiota vastaan, ja p-tPA-p3M2e oli tehokkain. Lisäksi p-tPA-p3M2e osoitti ristikkäissuojaa influenssaviruksen eri alatyyppejä (H9N2, H6N6 ja H10N8) vastaan vaihtelevasti (80 %, 40 % ja 20 %). Passiivisen immunisoinnin jälkeen M2e-DNA-rokotteen aiheuttamat vasta-aineet seerumissa antoivat täydellisen suojan homologista virushaastetta vastaan. Tämän immunisaatiovälitteisen suojan taustalla olevan mekanismin analyysi osoittaa, että M2e-spesifisillä IgG- ja T-solujen immuunivasteilla voi olla ratkaiseva rooli infektion ehkäisyssä ja viruksen puhdistumisessa. Kaiken kaikkiaan tuloksemme osoittavat, että tämä optimoitu M2e-DNA-rokote on lupaava ehdokas universaalin, laajakirjoisen influenssavirusrokotteen kehittämiseksi.

**Tulos**

Suojaus homo- ja heterosubtyypillistä influenssa A -virusta vastaan optimoidulla M2e-DNA-rokotteella.

**Esimerkki 1.4667**

Tässä yleiskatsauksessa kuvataan erityisten ammattitautien pääluokat ja käsitellään myös sitä, miten työperäiset altisteet voivat vaikuttaa yleisiin hengityselinsairauksiin. Akuutit hengitysvammat voivat ilmetä hengitystiekuumeena tai akuuttina trakeobronkiittina ja pneumoniittina. Työperäinen astma on yleisin työhön liittyvä hengityselinsairaus. Se voi johtua allergisesta herkistymisestä biologista alkuperää oleville makromolekyyleille tai pienimolekyylipainoisille kemikaaleille sekä (voimakkaasta) altistumisesta työpaikan ärsyttäville aineille. Pneumokonioosit johtuvat pölyhiukkasten tai -kuitujen kertymisestä keuhkoihin. Niihin kuuluvat silikoosi, hiilityöntekijöiden pneumokonioosit, asbestoosi ja muut harvinaisemmat pneumokonioosit. Krooninen berylliumsairaus johtuu soluvälitteisestä herkistymisestä berylliumille ja muistuttaa sarkoidoosia. Kovametallikeuhkosairaus johtuu herkistymisestä koboltille ja muistuttaa yliherkkyyspneumoniittia. Eksternaalinen allerginen alveoliitti tai yliherkkyyspneumoniitti johtuu yleensä herkistymisestä aerosolisoituneille biologisille antigeeneille. Useat infektiotyypit voivat liittyä enemmän tai vähemmän spesifisesti työhön. Krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus johtuu pääasiassa tupakoinnista, mutta altistuminen pölyille ja kaasuille lisää sen esiintyvyyttä. Vastaavasti keuhkoputkien syöpä ei johdu ainoastaan tupakoinnista vaan myös työperäisistä tekijöistä, erityisesti asbestista. Asbesti aiheuttaa myös ei-pahanlaatuisia ja pahanlaatuisia keuhkopussin sairauksia.

**Tulos**

AMMATTITAUDIT

**Esimerkki 1.4668**

a b s t r a k t Triton X-100:n, joka on laajalti käytetty ja resistentti pinta-aktiivinen aine, hajoamista vesipitoisessa väliaineessa tutkittiin eräiden homogeenisten ja heterogeenisten UV/TiO 2 -, UV/H 2 O 2 - ja UV/S 2 O 8 2- AOP:iden avulla. Tritonia 20 mg/l sisältävien liuosten käsittelyssä optimaaliset olosuhteet olivat seuraavat: 5,0 mg/l nano TiO 2 :ta, 270,3 mg/l KPS:ää ja 34,0 mg/l H 2 O 2 :ta (1 mM hapettimia), alkuperäinen luonnollinen pH 5,4 ja lämpötila 45 °C. Näissä olosuhteissa UV/TiO 2 -, UV/H 2 O 2 - ja UV/S 2 O 8 2- prosessien hajoamistehokkuus on yli 71,9 % (60 minuutissa), 80,9 % (60 minuutissa) ja 98,5 % (vain 30 minuutissa). Todettiin, että näiden heterogeenisten ja homogeenisten AOP:iden (UV/TiO 2 /H 2 O 2 tai S 2 O 8 2- ) samanaikainen käyttö ei ole toivottavaa joidenkin fysikaalis-kemiallisten hidastavien vaikutusten vuoksi. Lämpötilan vaikutusta reaktioihin tutkittiin 15-45 °C:n lämpötilavälillä, ja käyttöön otettiin kineettinen potenssilakimalli, johon oli yhdistetty Arrheniuksen yhtälö. UV/S 2 O 8 2- ja UV/TiO 2 -prosesseille optimaalisissa olosuhteissa soveltuu pseudo ensimmäisen kertaluvun reaktionopeus, kun taas UV/H 2 O 2 -prosessille tämä kertaluku on 2,27. Samalla UV/TiO 2 -prosessin hajoamisen alkunopeutta voidaan kuvata hyvin Langmuir-Hinshelwoodin kineettisellä mallilla. Energiankulutuksen (lämpö- ja sähköenergian) analyysi osoitti, että lämpötilan nostaminen on tehokas tekijä UV/S 2 O 8 2-prosessin energiakustannusten alentamiseksi.

**Tulos**

Homogeeniset ja heterogeeniset AOP:t Triton X-100:n nopeaan hajottamiseen vesipitoisessa väliaineessa UV-valon, nanotitaanivetyperoksidin ja kaliumpersulfaatin välityksellä

**Esimerkki 1.4669**

Kun potilaalla on akuutti hengitystiesairaus (yskä, yskösten muodostuminen, rintakipu ja/tai hengenahdistus), rintakehän kuvantamisen tarve riippuu sairauden vakavuudesta, potilaan iästä, anamneesista, fyysisistä ja laboratoriolöydöksistä sekä muista riskitekijöistä. Rintakehän röntgenkuvaus vaikuttaa aiheelliselta, kun yksi tai useampi seuraavista tekijöistä on olemassa: ikä Ն 40 vuotta, dementia, positiivinen fyysinen tutkimus, hemoptyysi, siihen liittyvät poikkeavuudet (leukosytoosi, hypoksemia) tai muut riskitekijät, kuten sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta tai lääkkeiden aiheuttama akuutti hengitysvajaus. Rintakehän tietokonetomografia voi olla aiheellinen vaikeissa vaikeissa keuhkokuumeissa ja kuumeisilla neutropeenisilla potilailla, joiden rintakehän röntgenkuvauslöydökset ovat normaalit tai epäspesifit. Tarkastellaan kirjallisuutta akuutin hengityselinsairauden radiologisten tutkimusten indikaatioista ja hyödyllisyydestä eri kliinisissä tilanteissa. Akuutti hengitystiesairaus (ARI) määritellään seuraavasti: Ն1 seuraavista: yskä, yskökseneritys, rintakipu tai hengenahdistus (kuumeen kanssa tai ilman). ARI-potilaan tutkiminen, mukaan lukien rintakehän röntgenkuvauksen ja rintakehän röntgenkuvauksen tarve.

**Tulos**

ACR:n asianmukaisuuskriteerit ® akuutille hengitystiesairaudelle

**Esimerkki 1.4670**

Taustaa: Se on rakennuspalikka monimutkaisemmille lähestymistavoille, kuten hyvin yksityiskohtaisille agenttipohjaisille malleille. Viimeksi mainituissa oletetaan homogeeninen sekoittuminen kouluissa, työpaikoilla ja kotitalouksissa, mikä johtuu pääasiassa siitä, että näissä ympäristöissä ei ole yksityiskohtaista tietoa ihmisten välisestä kontaktikäyttäytymisestä. Koska viime aikoina on saatu tarkkoja tietoja kasvokkain tapahtuvasta vuorovaikutuksesta, on nyt mahdollista arvioida, kuinka hyvin tämä yksinkertaistettu järjestelmä pystyy toistamaan tartuntadynamiikan olennaisia piirteitä. Menetelmät: Tarkastelemme eri yhteyksissä kerättyjä empiirisiä kontaktiverkostoja sekä synteettisiä tietoja, jotka on saatu strukturoitujen populaatioiden kontakteja koskevien realististen mallien avulla. Suoritamme stokastisia leviämissimulaatioita näissä kontaktiverkostoissa ja samankokoisissa populaatioissa homogeenisen sekoittumishypoteesin mukaisesti. Säädämme jälkimmäisen epidemiologisia parametreja, jotta ne sopisivat kontakti-epidemiamallin esiintyvyyskäyrään. Määritämme vastaavuuden vertailemalla epidemian huippuaikoja, huippuarvoja ja epidemian kokoja. Tulokset: Homogeenisen sekoittumisen lähestymistavalla saadaan hyvät likiarvot huippuajoista ja huippuarvoista, ja suhteellinen mediaaniero on alle 20 prosenttia kaikissa tutkituissa tapauksissa. Huippuajan toistamisen tarkkuus riippuu tutkittavasta asetelmasta, kun taas huippuarvon osalta se on asetelmasta riippumaton. Uudelleenkalibroinnin havaitaan olevan lineaarinen kontaktitietosimuloinneissa käytettyjen epidemiaparametrien suhteen, mikä osoittaa muutoksia eri empiirisissä asetuksissa mutta kestävyyttä eri ryhmien ja populaatiokokojen välillä. Päätelmät: Epidemiologisten parametrien asianmukaisella uudelleenskaalauksella voidaan saada aikaan hyvä yhteisymmärrys todellisen kontaktiverkoston ja homogeenisen sekoittumislähestymistavan avulla saatujen epidemiakäyrien välillä samankokoisessa populaatiossa. Tällaisten uudelleen kalibroitujen homogeenisen sekoittumisen approksimaatioiden käyttö parantaisi agenttipohjaisten simulaatioiden tarkkuutta ja realistisuutta ja rajoittaisi homogeenisen sekoittumisen luontaisia vääristymiä. Matemaattiset mallit tarjoavat teoreettisen kehyksen, jota voidaan soveltaa parantamaan ymmärrystä tartuntatautien leviämisestä isäntäpopulaatiossa [1] [2] [3] [4] . Epidemiatietojen analysointia ja tulkintaa varten on viime aikoina kehitetty lukuisia erilaisia lähestymistapoja,

**Tulos**

Tautiparametrien uudelleenkalibrointi epidemioiden mallintamisen realistisuuden lisäämiseksi suljetuissa ympäristöissä.

**Esimerkki 1.4671**

Sian deltacoronavirus (PDCoV) on äskettäin löydetty coronavirus, joka kuuluu Coronaviridae-heimoon. Se aiheuttaa vastasyntyneille porsaille vetistä ripulia, oksentelua ja kuivumista. PDCoV-infektion havaitsemiseksi tarvitaan kiireellisesti herkkä RT-PCR-menetelmä. Tässä tutkimuksessa kehitimme ja arvioimme perinteisen RT-PCR-määrityksen ja SYBR-vihreään perustuvan reaaliaikaisen RT-PCR-määrityksen, joka kohdistuu PDCoV-geeniin. Molemmat määritykset ovat spesifisiä, ja niiden havaitsemisraja on sama, 2 × 10 1 RNA-molekyylikopiota reaktiota kohti. Kahdeksankymmentäneljälle kliiniselle näytteelle tehtiin sekä tavanomainen RT-PCR että reaaliaikainen RT-PCR, ja positiivisten näytteiden osuus oli sama (41,7 %), mikä oli paljon korkeampi kuin positiivisten näytteiden osuus (26,2 %), kun käytettiin aiemmin kuvattua yksivaiheista RT-PCR-tekniikkaa. Yhteenvetona voidaan todeta, että PDCoV:n havaitsemiseksi onnistuttiin luomaan tavanomainen RT-PCR-tekniikka, jolla oli sama havaitsemisraja kuin SYBR-vihreään perustuvalla reaaliaikaisella RT-PCR-määrityksellä.

**Tulos**

Tutkimusartikkeli

**Esimerkki 1.4672**

Dickeya-lajit ovat kasvipatogeenisiä bakteereja, jotka ovat Euroopan unionin karanteenipatogeenien joukossa ja jotka ovat aiheuttaneet perunatautiepidemioita ja siitä johtuvia taloudellisia tappioita maailmanlaajuisesti. Dickeya spp:n varhainen, tarkka ja luotettava havaitseminen on tarpeen tämän patogeenin vakiintumisen ja leviämisen estämiseksi. Tämän vuoksi kehitettiin multiplex TaqMan qPCR -menetelmä Dickeya spp:n ja erityisesti D. dianthicolan herkkää havaitsemista varten. Dickeya-suvun genominen alue (mglA/mglC) ja D. dianthicolan ainutlaatuinen genominen alue (alkoholin dehydrogenaasi) tunnistettiin käyttämällä koko genomiin perustuvaa vertailevaa genomiikan lähestymistapaa. Kehitetty multiplex TaqMan qPCR validoitiin laajoilla inklusiivisuus- ja eksklusiivisuuspaneeleilla sekä luonnollisesti/teknisesti tartunnan saaneilla näytteillä, jotta voitiin vahvistaa laaja-alainen tunnistuskyky ja spesifisyys. Sekä herkkyys- että piikitetyt määritykset osoittivat 10 fg DNA:n havaitsemisrajan. Kehitetty multiplex-määritys on herkkä ja luotettava Dickeya spp. ja D. dianthicola -bakteerien havaitsemiseksi ilman vääriä positiivisia tai negatiivisia tuloksia. Sillä pystyttiin havaitsemaan sekatartunta luonnollisesti ja keinotekoisesti tartunnan saaneista kasvimateriaaleista. Kehitetty määritys toimii käytännöllisenä välineenä lisäysaineiston seulonnassa, taudinaiheuttajien esiintymisen ja levinneisyyden seurannassa sekä jalostusohjelman kohdepatogeenien kvantifioinnissa. Testillä on myös sovelluksia rutiinidiagnostiikassa, bioturvallisuudessa ja mikrobiologisessa rikostutkimuksessa.

**Tulos**

Vertaileva genomiikka paljastaa merkintäalueita, joita käytetään vahvan ja herkän multiplex TaqMan-reaaliaikaisen qPCR-määrityksen kehittämiseen Dickeya- ja Dickeya dianthicola -suvun havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.4673**

Taustaa. Negatiivista binomijakaumaa käytetään yleisesti biologiassa ylihajotetun laskentatiedon mallina, ja huomio on kiinnitetty negatiivisen binomijakauman hajontaparametriin k. K:n estimoinnista on olemassa huomattava kirjallisuus, mutta suurin osa huomiosta on kohdistunut aineistoihin, jotka eivät ole erittäin ylihajotettuja (eli aineistoihin, joissa k$1), eikä k:lle estimoitujen luottamusvälien tarkkuutta ole yleensä tutkittu. Menetelmä. Tässä artikkelissa esitellään simulaatiotutkimus, jossa tutkitaan k:n suurimman todennäköisyyden estimaattien harhaa, tarkkuutta ja luottamusvälin kattavuutta erittäin ylidispersiivisistä jakaumista. Sen lisäksi, että tutkimuksessa tarkastellaan negatiivisten binomiestestimaattien pienten otosten harhaa, siinä käsitellään estimointia tietokokonaisuuksista, joihin vaikuttaa kahdenlainen tapahtumien alilaskenta, ja tautien leviämistiedoista, joihin kohdistuu onnistuneiden taudinpurkausten valintaharhaa. Päätelmät. Tulokset osoittavat, että k:n suurimman todennäköisyyden estimaatit voivat vääristyä ylöspäin pienen otoskoon tai nollaluokan tapahtumien aliraportoinnin vuoksi, mutta ne eivät vääristy alaspäin minkään tarkastellun tekijän vuoksi. Asymptoottisen otantavarianssin perusteella estimoitujen luottamusvälien kattavuus on yleensä nimellisen tason alapuolella, ja k:n yliarvioinnit muodostavat suurimman osan kattavuusvirheistä. Taudinpurkaustietokannoista tehty estimointi ei lisää k-estimaattien harhaa, mutta se voi lisätä merkittävää harhaa ylöspäin keskiarvon estimaatteihin. Koska k vaihtelee käänteisesti ylihajonnan asteen kanssa, nämä havainnot osoittavat, että ylihajonnan asteen yliarviointi on hyvin harvinaista näissä aineistoissa.

**Tulos**

Negatiivisen binomisen hajontaparametrin maksimaalisen todennäköisyyden estimointi erittäin hajanaiselle aineistolle ja sovelluksia tartuntatauteihin.

**Esimerkki 1.4674**

Munuaisten iskemia-reperfuusiovamma (IRI) on akuutin munuaisvaurion (AKI) pääasiallinen syy, joka voi aiheuttaa huonon ennusteen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli luonnehtia CD11b + /Ly6C-välimakrofagien toiminnallisten muutosten molekyylimekanismia munuaisten IRI:n jälkeen. Gene Expression Omnibus -tietokannasta ladattiin CD11b + /Ly6C-välimakrofagien geeniekspressioprofiilit näennäiskirurgisista hiiristä ja hiiristä 4 h, 24 h ja 9 päivää munuaisten IRI:n jälkeen. MRNA-ekspressioprofiilien analyysi suoritettiin eri tavoin ilmentyneiden geenien (DEG), biologisten prosessien ja polkujen tunnistamiseksi klusterin sarjatestillä. Proteiini-proteiini-vuorovaikutusverkko rakennettiin ja analysoitiin keskeisten geenien löytämiseksi. Kaikkiaan 6738 DEG:tä tunnistettiin ja määritettiin 20 malliprofiiliin. DEG:t profiilissa 13 olivat yksi vallitsevista ekspressioprofiileista, jotka osallistuvat immuunisolujen kemotaksikseen ja proliferaatioon. Signet-analyysi osoitti, että Atp5a1, Atp5o, Cox4i, Cdc42, Rac2 ja Nhp2 olivat keskeisiä geenejä, jotka osallistuivat makrofagien hapettumis-pelkistymiseen, apoptoosiin, migraatioon, M1-M2-differentiaatioon ja proliferaatioon. RPS18 voi olla hyvä vertailugeeni, koska se oli vakaa makrofageissa. Tunnistetut DEG:t ja niiden rikastuneet polut tutkivat tekijöitä, jotka voivat osallistua CD11b + /Ly6C-välimakrofagien toiminnallisiin muutoksiin munuaisten IRI:n jälkeen. Lisäksi elintärkeä geeni Nhp2 voi liittyä makrofagien polarisaatioon, mikä voi olla uusi kohde AKI-prosessiin vaikuttamiseksi.

**Tulos**

CD11b + /Ly6C-väliaikaisten makrofagien geenien ja polkujen bioinformatiikan analyysi munuaisten iskemia-reperfuusiovamman jälkeen \*

**Esimerkki 1.4675**

Koronavirukset käyttävät yli kolme neljäsosaa koodauskapasiteetistaan kahden suuren polyproteiinin (1a ja 1ab polyproteiinit) koodaamiseen, jotka proteolyyttisesti prosessoidaan 15-16 kypsäksi, ei-rakenteelliseksi replikaasiproteiiniksi (nsp1-16). Näillä pilkkoutumistuotteilla uskotaan olevan olennainen rooli ∼ 30 kb:n kokoisen jättimäisen RNA-genomin replikaatiossa ja 5-9 subgenomisen RNA-lajin sisäkkäisen joukon transkriptiossa ainutlaatuisen epäjatkuvan transkriptiomekanismin avulla. Tässä raportissa tutkitaan järjestelmällisesti yhtä näistä replikaasiproteiineista, koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) nsp9:ää, käyttäen sekä biokemiallisia että käänteisgeneettisiä menetelmiä. Tulokset osoittivat, että C-terminaalisen α-helix-domeenin konservoituneen Gly-jäännöksen (G98) korvaaminen Asp:llä horjutti IBV:n nsp9-homodimeeria huomattavasti ja poisti sen RNA:ta sitovan aktiivisuuden. Saman mutaation tuominen infektiiviseen IBV-kloonijärjestelmään osoitti, että mutaatio lopettaa kokonaan subgenomisen RNA:n transkription eikä infektiivistä virusta saatu talteen. Samalla alueella olevan puoliksi konservoidun Ile-jäämän (I95) mutaatio vaikutti IBV:n nsp9-homodimeeriin kohtalaisesti epävakauttavasti, mutta sen vaikutus sen RNA:ta sitovaan aktiivisuuteen oli minimaalinen. Mutaation tuominen IBV:n infektiiviseen kloonijärjestelmään osoitti, että mutaatiovirus, jolla oli vakavia kasvuvikoja, palautui, mikä tukee sitä, että dimerisaatio on kriittinen tämän replikaasiproteiinin toiminnalle. Samaan aikaan joidenkin positiivisesti varautuneiden jäännösten mutaatiot IBV:n nsp9-proteiinin β-barrel-alueilla vähensivät merkittävästi sen RNA-sitomista, mutta niillä ei ollut selvää vaikutusta proteiinin dimerisaatioon. Näiden mutaatioiden lisääminen viruksen genomiin vaikutti vain lievästi tai kohtalaisesti pelastettujen mutanttivirusten kasvuun ja infektiivisyyteen.

**Tulos**

Koronaviruksen ei-rakenteellisen proteiini 9:n C-terminaalisen α-helikaalisen domeenin kautta tapahtuva stabiilin homodimeerin muodostuminen on kriittinen tekijä sen toiminnalle viruksen replikaatiossa.

**Esimerkki 1.4676**

Biohiiltä eli hiiltynyttä biomassaa, joka muistuttaa puuhiiltä, on käytetty eläinten akuutissa lääkinnällisessä hoidossa jo vuosisatojen ajan. Vuodesta 2010 lähtien karjankasvattajat ovat yhä useammin käyttäneet biohiiltä säännöllisenä rehun lisänä parantaakseen eläinten terveyttä, lisätäkseen ravinteiden saannin tehokkuutta ja siten tuottavuutta. Koska biohiili rikastuu mädätysprosessin aikana runsaasti typpeä sisältävillä orgaanisilla yhdisteillä, erittyvästä biohiililannasta tulee arvokkaampi orgaaninen lannoite, joka aiheuttaa vähemmän ravinnehäviöitä ja kasvihuonekaasupäästöjä varastoinnin ja maaperään levittämisen aikana. Tutkijat ovat vasta hiljattain alkaneet tutkia biohiilen vaikutusmekanismeja eläinten ruoansulatuksen eri vaiheissa, joten useimmat julkaistut tulokset biohiilen syöttämisestä perustuvat toistaiseksi empiirisiin tutkimuksiin. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto tietämyksen tilasta vuoteen 2019 mennessä arvioimalla 112 aiheeseen liittyvää tieteellistä julkaisua, jotta saadaan alustavia näkemyksiä, keskustellaan havaintojen taustalla olevista mahdollisista mekanismeista ja tunnistetaan tärkeitä tietämyspuutteita ja tulevia tutkimustarpeita. Kirjallisuusanalyysi osoittaa, että useimmissa tutkimuksissa ja kaikkien tutkittujen tuotantoeläinlajien osalta voitiin havaita positiivisia vaikutuksia eri parametreihin, kuten toksiinien adsorptioon, ruoansulatukseen, veriarvoihin, rehun tehokkuuteen, lihan laatuun ja/tai kasvihuonekaasupäästöihin, kun biohiiltä lisättiin rehuun. Huomattava määrä tutkimuksia antoi tilastollisesti merkitsemättömiä tuloksia, vaikka suuntaukset olivatkin enimmäkseen myönteisiä. Harvinaisia kielteisiä vaikutuksia havaittiin rehun rasvaliukoisten ainesosien (esim. E-vitamiinin tai karotenoidien) immobilisoitumisen osalta, mikä voi rajoittaa biohiilen pitkäaikaista käyttöä. Havaitsimme, että useimmissa tutkimuksissa ei tutkittu järjestelmällisesti biohiilen ominaisuuksia (jotka voivat poiketa toisistaan huomattavasti) ja annostusta, mikä on suuri haitta tulosten yleistämisen kannalta. Katsauksemme osoittaa, että biohiilen käytöllä rehun lisäaineena on mahdollista parantaa eläinten terveyttä, rehun tehokkuutta ja kotieläinten pitoilmastoa, vähentää ravinnehäviöitä ja kasvihuonekaasupäästöjä sekä lisätä maaperän orgaanisen aineksen pitoisuutta ja siten maaperän hedelmällisyyttä, kun se levitetään maaperään. Yhdessä muiden hyvien käytäntöjen kanssa biohiilen yhteiskäytöllä voi siten olla mahdollisuus parantaa karjankasvatuksen kestävyyttä. Tarvitaan kuitenkin ehdottomasti lisää järjestelmällistä monitieteistä tutkimusta, jotta voidaan antaa yleistettävissä olevia suosituksia.

**Tulos**

Biohiilen käyttö eläinten ruokinnassa Jakelu Creative Commons CC-BY 4.0 -lisenssin alla

**Esimerkki 1.4677**

Tavoite: Coronavirus 2019 (COVID-19) on SARS-CoV-2:n aiheuttama maailmanlaajuinen epidemia, jonka kuolleisuus kriittisessä tilassa olevilla potilailla on korkea. Tehokkaita indikaattoreita SARS-CoV-2-tartunnan saaneiden potilaiden taudin vakavuuden ennustamiseksi tarvitaan kiireellisesti. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa oli mukana 43 COVID-19-potilasta, jotka otettiin vastaan Chongqingin julkisen terveydenhuollon lääketieteellisessä keskuksessa. Demografiset tiedot, kliiniset ominaisuudet ja laboratoriotutkimukset saatiin sähköisten potilastietojen avulla. COVID-19-potilailta kerättiin perifeeriset verinäytteet, joista tutkittiin lymfosyyttien alaryhmät ja sytokiiniprofiilit virtaussytometrialla. Lisäksi analysoitiin mahdollisia sairauden vakavuuden ennustamiseen vaikuttavia tekijöitä. Tulokset: Tähän tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 43 COVID-19-potilasta, joista 29 oli lieviä ja 14 vaikeita. Vakavat potilaat olivat huomattavasti vanhempia (61,9 ± 9,4 vs. 44,4 ± 15,9), ja heillä oli enemmän bakteerien kanssa samanaikaisesti esiintyviä infektioita kuin lievässä ryhmässä (85,7 % vs. 27,6 %). Huomattavasti useammilla vaikeilla potilailla oli anelation (78,6 %) ja astman (71,4 %) kliinisiä oireita. Laboratoriotutkimuksissa 57,1 prosentilla vakavista tapauksista todettiin merkittävä lymfosyyttien määrän väheneminen. Interlukiini-6:n (IL6), IL10:n, erytrosyyttien laskeutumisnopeuden (ESR) ja D-Dimerin (D-D) tasot olivat merkittävästi korkeammat vaikeilla potilailla kuin lievillä potilailla, kun taas albumiinin (ALB) taso oli huomattavan Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint lower in severe patients. Lisäanalyysi osoitti, että ESR, D-D, ikä, ALB ja IL6 olivat tärkeimmät tekijät, jotka erottivat vaikeat potilaat lievistä potilaista. Lisäksi ESR todettiin voimakkaimmaksi tekijäksi ennustamaan COVID-19-potilaiden taudin etenemistä. : Ikä ja ESR:n, D-D:n, ALB:n ja IL6:n tasot ovat läheisessä yhteydessä COVID-19-potilaiden taudin vaikeusasteeseen. ESR:ää voidaan käyttää arvokkaana indikaattorina vakavien COVID-19-potilaiden erottamisessa varhaisessa vaiheessa, jotta vakavien potilaiden eloonjäämisaikaa voidaan lisätä.

**Tulos**

Mahdolliset tekijät COVID-19-potilaiden taudin vakavuuden ennustamisessa

**Esimerkki 1.4678**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että BR-931, maksan peroksisomiproliferaattori, voi aiheuttaa maksakasvaimia hiirillä ja rotilla. Koska geeniekspression muutoksilla voi olla ratkaiseva merkitys monivaiheisessa hepatokarsinogeneesissä, tässä tutkimuksessa tutkittiin c-myc-, c-H-ras-, epidermisen kasvutekijän (EGF) reseptori- ja ODC-geenien (ornitiinidekarboksylaasi) sekä endogeenisten retroviruksen kaltaisten sekvenssien ilmentymistä F344-rotan maksassa ensimmäisten kahdeksan viikon aikana, kun rotille syötettiin 0,16-prosenttista BR-931-ruokavaliota, sekä maksakasvaimissa, jotka aiheutuivat kyseisen ruokavalion kroonisesta ruokinnasta. Poly A+ -maksan RNA-näytteiden Northern blot -analyysi osoitti rotan leukemiaviruksen (RaLV) homologisten RNA:iden tason nousua, mutta ei merkittävää muutosta 30S-retrovirukseen liittyvien RNA:iden tasossa rottien maksan RNA-näytteissä ensimmäisten 8 viikon aikana, kun BR931:tä sisältävää ruokavaliota oli syötetty. Myös c-myc-, c-H-ras- ja ODC-transkriptien tasojen nousua havaittiin hoidettujen rottien maksan RNA-näytteissä. Erityisen kiinnostavaa oli EGF-reseptorin transkriptien määrän väheneminen BR931-ruokavaliota saaneiden rottien maksan RNA-näytteissä. BR931:n indusoimissa kasvaimissa havaittiin myös lisääntyneitä RaLV-, c-myc- ja ODC-RNA:n tasoja, mutta näin ei ollut 30S- ja c-H-ras-tasojen kohdalla. Maksakasvainnäytteissä havaittiin myös EGF-reseptorin RNA:n vähenemistä. Nämä muutokset spesifisten RNA:iden solutasoissa muistuttavat monessa suhteessa niitä muutoksia, joita olemme aiemmin kuvanneet jyrsijöiden maksassa regeneroitumisen ja kasvaimen edistymisen aikana, ja myös niitä muutoksia, joita on havaittu jyrsijöiden hepatoomissa, jotka on indusoitu muilla aineilla. Näin ollen ne saattavat heijastaa yhteistä geeniekspression profiilia, joka on merkityksellinen maksan proliferaation ja karsinogeneesin kannalta.

**Tulos**

Muutokset solujen onkogeenien ja endogeenisten retrovirusten kaltaisten sekvenssien ilmentymisessä peroksisoma-proliferaattorin indusoiman hepatokarsinogeneesin aikana.

**Esimerkki 1.4679**

Virustaudit ovat edelleen vakava uhka kansanterveydelle, koska tehokkaita torjuntakeinoja ei ole riittävästi. Virustautien lisääntymisen torjumiseksi tarvitaan kiireesti uusia hoitomuotoja. Tässä tutkimuksessa osoitetaan, että solujen anti-apoptoottisia Bcl-2-proteiineja (Bcl-2i) estävät pienet molekyylit aiheuttivat eri RNA- tai DNA-viruksilla infektoitujen solujen ennenaikaisen kuoleman, kun taas samoilla pitoisuuksilla ei havaittu myrkyllisyyttä mock-infektoituneissa soluissa. Lisäksi nämä yhdisteet rajoittivat viruksen lisääntymistä ja leviämistä. Yllättäen Bcl-2i aiheutti myös viruksen RNA:lla tai plasmidi-DNA:lla transfektoitujen solujen ennenaikaisen apoptoosin, mutta ei mock-transfektoitujen solujen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että Bcl-2i herkistää vierasta RNA:ta tai DNA:ta sisältävät solut apoptoosille. Vertailemalla kuuden Bcl-2i:n toksisuutta, antiviraalista aktiivisuutta ja sivuvaikutuksia pystyimme valitsemaan A-1155463:n antiviraaliseksi pääehdokkaaksi. Tuloksemme tasoittavat siten tietä Bcl-2i:n jatkokehitykselle virussairauksien ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi.

**Tulos**

Solujen antiapoptoottisten Bcl-2-proteiinien kemiallisten inhibiittoreiden antiviraaliset ominaisuudet

**Esimerkki 1.4680**

Tausta - Kahden yleisimmän kädellisten eläinmallin, rhesusmakakki (Macaca mulatta) ja cynomolgus-makakki (Macaca fascicularis), genomi-merkinnät ovat rajalliset. Menetelmät - Analysoimme suuren mittakaavan makakkojen RNA-pohjaista seuraavan sukupolven sekvensointidataa (RNAseq) tunnistamaan annotoimattomia makakkojen transkriptejä. Tulokset Molempien makakkalajien osalta paljastimme tuhansia uusia isomuotoja annotoitujen geenien osalta ja tuhansia annotoimattomia intergeenisiä transkriptejä, jotka ovat rikastuneet ei-koodaavilla RNA:illa. Tunnistimme myös tuhansia transkriptiosekvenssejä, jotka puuttuvat osittain tai kokonaan nykyisistä makakoiden genomikokoelmista. Osoitimme, että monet äskettäin tunnistetut transkriptit ilmentyivät eri tavoin rhesusmakakoiden SIV-infektion tai cynomolgusmakakoiden Ebola-virusinfektion aikana. Johtopäätökset Kahden tärkeän makakkalajin osalta löysimme tuhansia uusia isoformeja ja noteeraamattomia intergeenisiä transkriptejä, mukaan lukien koodaavia ja ei-koodaavia RNA:ita, polyadenyloituja ja ei-polyadenyloituja transkriptejä. Tämä resurssi parantaa huomattavasti tulevia makakotutkimuksia, kuten niiden sovellukset tartuntatautitutkimuksissa osoittavat.

**Tulos**

Intialaista alkuperää olevien rhesusmakakki- ja mauritialaista alkuperää olevien cynomolgusmakakki-heimojen genomi-annotaatioiden arviointi ja parantaminen transkriptiosekvensointitietojen avulla.

**Esimerkki 1.4681**

O. on 37-vuotias mies, jolla ei ole merkittävää aiempaa sairaushistoriaa ja joka saapui päivystysosastolle viikon ajan pahenevan nielemisvaikeuden ja odynofagian vuoksi. Hän kertoi olleensa yleensä hyvässä kunnossa, kunnes nykyiset oireet alkoivat. Scott kertoi, ettei hän ollut pystynyt nielemään kiinteitä ruokia viimeisen viikon aikana, mikä johtui suurelta osin lisääntyvästä nielemiskivusta, eikä hän pystynyt nyt nielemään myöskään nesteitä. Vaikka hän totesi, että hänen ruokahalunsa oli ennallaan, hän arvioi laihtuneensa viimeisen viikon aikana viisi kiloa, mikä johtui huonosta suun kautta tapahtuvasta ravinnonsaannista. Hän kiisti muutoin kuumeen, hengitystie- tai ruoansulatuskanavan oireet tai muut vaivat. Hän ei käytä kotona lääkkeitä lukuun ottamatta harvinaista parasetamolia. Hän on naimisissa, hänellä on kaksivuotias poika ja hän työskentelee asianajajana. Hän kielsi käyttävänsä tupakkaa, alkoholia tai laittomia huumeita. Perhehistoria ei ollut altistava. Fyysisessä tutkimuksessa hän oli kuumeeton, ja hänen elintoimintonsa olivat normaaleissa rajoissa. Sydän- ja verisuonitutkimus, hengitystie-, vatsa-, raaja- ja neurologiset tutkimukset olivat merkitsemättömiä. Hänellä oli lievää nielun limakalvotulehdusta, tunnusteltavissa oleva molemminpuolinen lymfadenopatia nivusissa ja 1 cm:n kivuton haavauma peniksen varresta. Laboratoriotutkimus oli merkityksetön.

**Tulos**

Milloin diagnoosi on raportoitava Potilas

**Esimerkki 1.4682**

Coronaviridae-heimon edustaja ja aiheuttaa kanojen erittäin tarttuvaa hengitystiesairautta. Sisäsyntyisellä immuniteetilla on merkittävä rooli isännän puolustautumisessa IBV:tä vastaan. Tässä tutkimuksessa tutkittiin IBV:n ja isännän synnynnäisen immuunijärjestelmän välistä vuorovaikutusta. Vakavia histopatologisia vaurioita havaittiin henkitorven limakalvolla 3-5 päivää inokulaation jälkeen (dpi) ja munuaisissa 8 dpi:n kohdalla, ja viruskuormitus oli suuri 1-11 ja 1-28 dpi:n kohdalla. Tollin kaltaista reseptoria (TLR) 3 ja TLR7:ää koodaavien mRNA:iden ilmentyminen oli 3-8 dpi:n kohdalla ja TIR-domeenin sisältävän interferoni (IFN) β:tä indusoivan adapterin (TRIF) ilmentyminen 21 dpi:n kohdalla henkitorvessa ja munuaisissa. Myeloidisen erilaistumisen primaarinen vasteproteiini 88 (MyD88) oli ylössäätynyt henkitorvessa varhaisen infektion aikana. Tuumorinekroositekijän reseptoriin liittyvän tekijän (TRAF) 3 ja TRAF6:n ilmentyminen lisääntyi molemmissa kudoksissa. Lisäksi melanoomaan erilaistumiseen liittyvä proteiini 5 (MDA5), genetiikan ja fysiologian laboratorio 2 (LGP2), IFN-geenien stimulaattori (STING) ja mitokondriaalinen antiviraalinen signalointiproteiini (MAVS) sekä TANK-sitoutumiskinaasi 1 (TBK1), kappaB-kinaasin estäjä (IKK) ԑ, IKKα, IKKβ, IFN-säätelytekijä (IRF) 7, kappaB:n ydintekijä (NF-κB), IFN-α, IFN-β, erilaiset interleukiinit (IL:t) ja makrofagien tulehdusproteiini-1β (MIP-1β) olivat merkittävästi ylössäätyneet henkitorvessa ja alaspäin munuaisissa. Nämä tulokset viittasivat siihen, että TLR- ja MDA5-signalointireitit ja synnynnäisen immuunijärjestelmän sytokiini indusoituivat IBV-infektion jälkeen. Lisäksi IBV-infektiolle havaittiin johdonmukaisia vasteita varhaisen infektion aikana, ja munuaisissa havaittiin erilaisia ja monimutkaisia vasteita.

**Tulos**

Tollin kaltaisen reseptorin ja melanooman erilaistumiseen liittyvän proteiini 5:n signaalireittien vasteet lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusinfektioon poikasissa.

**Esimerkki 1.4683**

Vertaamme vakiintuneita telakointiohjelmia AutoDock Vina ja Schrodinger's Glide äskettäin julkaistuihin NNScore-pisteytysfunktioihin. Kuten odotettua, paras virtuaaliseulontaprojektissa käytettävä protokolla riippuu suuresti tutkittavasta kohdereseptorista. Keskimääräinen seulontasuorituskyky, joka saadaan, kun ligandiehdokkaat telakoidaan Vinalla ja pisteytetään uudelleen NNScore 1.0:lla, ei kuitenkaan eroa tilastollisesti keskimääräisestä suorituskyvystä, joka saadaan, kun telakoidaan ja pisteytetään Glide-ohjelmalla. Lisäksi osoitamme, että Vina- ja NNScore-dockauspisteet korreloivat kemiallisten ominaisuuksien, kuten pienimolekyylin koon ja polarisoituvuuden, kanssa. Näiden mahdollisten vääristymien kompensointi parantaa virtuaalisen seulan suorituskykyä. Yhdistetyt NNScore-pohjaiset pisteytystoiminnot, jotka soveltuvat tietylle reseptorille, parantavat suorituskykyä entisestään. Toivomme, että tämä tutkimus osoittautuu hyödylliseksi tietokoneavusteisesta lääkesuunnittelusta kiinnostuneille.

**Tulos**

Neuroverkkojen pisteytysfunktioiden vertailu ja tekniikan nykytila: Sovellukset yleisen kirjaston seulontaan

**Esimerkki 1.4684**

Mycobacterium tuberculosis (MTB) -spesifisten T-solujen osoittamiseen perustuvassa tuberkuloosin (tuberkuloosi) immunodiagnostiikassa on saavutettu merkittävää edistystä. Immunologisen lähestymistavan herkkyys ja spesifisyys ovat kuitenkin suhteellisen alhaiset, koska antigeenispesifisille Th-soluille ei ole spesifisiä merkkiaineita, ja osa Th-soluista, jotka eivät tuota sytokiineja, voidaan jättää huomiotta tätä lähestymistapaa käyttäen. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että ESAT-6/CFP-10:n MTB-spesifiset peptidit voivat stimuloida CD40L:n ilmentymistä erityisesti CD4 + T-soluissa mutta ei muissa soluissa pleuranesteen soluista (PFC) tuberkuloottista keuhkoputkentulehdusta (TBP) sairastavilla potilailla. CD4 + CD40L + mutta ei CD4 + CD40L 2 T-solut ilmentävät IFN-c:tä, IL-2:ta, TNF-a:ta, IL-17:ää tai IL-22:ta MTB-spesifisillä peptideillä stimuloinnin jälkeen. Lisäksi CD4 + CD40L + T-solujen havaittiin olevan enimmäkseen polyfunktionaalisia T-soluja, jotka tuottavat samanaikaisesti IFN-c:tä, IL-2:ta ja TNF-a:ta ja joilla on efektori- tai efektorimuisti-fenotyyppi (CD45RA 2 CD45RO + CCR7 2 CD62L 2 ICOS 2 ). Määrittääksemme CD4 + CD40L + T-solujen spesifisyyden inkuboimme PFC:tä ESTA-6/CFP-10-peptideillä ja lajittelimme elävät CD4 + CD40L + ja CD4 + CD40L 2 T-solut virtaussytometrialla. Osoitimme lisäksi, että lajitellut CD4 + CD40L + , mutta ei CD4 + CD40L 2 -fraktiot, tuottivat pääasiassa IFN-c:tä, IL-2:ta, TNF-a:ta, IL-17:ää ja IL-22:ta ESTA-6/CFP-10-peptideillä tapahtuneen uudelleenstimulaation jälkeen. Kaiken kaikkiaan tietomme osoittavat, että CD40L:n ilmentyminen MTB-spesifisissä CD4 + T-soluissa voisi olla hyvä merkkiaine MTB-spesifisten Th-solujen arvioinnissa ja eristämisessä, ja siitä voisi olla hyötyä myös tuberkuloosin diagnosoinnissa.

**Tulos**

): e20165. 2008ZX10003011), Kiinan kansallinen luonnontieteellinen säätiö (nro 30872300), yliopistojen tieteellinen perustutkimusmeno, nuorisokehitysprojekti (nro 09YKPY76), Kiinan postdoktoraalinen tiedesäätiö (nro 20090460804) ja kansallinen avainperustutkimus (nro 20090460804).

**Esimerkki 1.4685**

Tässä artikkelissa Aasialla tarkoitetaan WHO:n yhdistettyä Kaakkois-Aasian ja Länsi-Tyynenmeren aluetta, joten se sisältää Australian ja Uuden-Seelannin. Aasiassa on eniten tupakan käyttäjiä, ja se on ylikansallisten tupakkayhtiöiden ensisijainen kohde. Maailmanlaajuisen tupakoinnin torjunnan tulevaisuus lepää tällä alueella, ja haasteet ovat selvät. Kiina, Intia ja Indonesia ovat keskeisiä markkinoita, ja Aasia on edelläkävijä tupakoinnin torjuntatoimenpiteissä, kuten savukkeiden pakkauksissa. Joillakin Aasian mailla on pitkä historia tupakoinnin torjuntatoimista 1970-luvulta lähtien, ja WHO:n Länsi-Taivaan alue on edelleen ainoa alue, jossa kaikki maat ovat ratifioineet WHO:n tupakoinnin torjuntaa koskevan puitesopimuksen. Tarkastelimme alueen historiaa, tutkimusta, epidemiologiaa, tupakoinnin torjuntatoimia, esteitä sekä mahdollisia vastauksia ja ratkaisuja tupakkaepidemiaan. Maiden kehitystaso, hallintojärjestelmät ja väestömäärä ovat hyvin erilaisia, sillä väestömäärät vaihtelevat 1500:sta 1-3 miljardiin, mutta tupakkaepidemiaan, aiheutuneisiin haittoihin, esteisiin ja tarvittaviin tupakoinnin torjuntatoimiin liittyy samankaltaisuuksia.

**Tulos**

Tupakontorjunta 2 Tupakontorjunta Aasiassa

**Esimerkki 1.4686**

Johdanto: I-tyypin interferoneja (IFN) on käytetty useiden syöpätyyppien, kuten follikulaarisen lymfooman, karvasoluleukemian ja kroonisen myelooisen leukemian, hoitoon. Hoitoon tyypin I IFN:illä liittyy kuitenkin merkittäviä toksisia sivuvaikutuksia, jotka johtuvat tyypin I IFN-reseptorien ubiikkisesta ilmentymisestä. Tyypin III IFN:t aiheuttavat samanlaisia soluvasteet kuin tyypin I IFN:t, mutta tyypin III reseptorien rajoitettu ilmentyminen voi rajoittaa tyypin III IFN-hoidon mahdollisia sivuvaikutuksia. Useissa tutkimuksissa tutkitaan parhaillaan tyypin III IFN:ien, erityisesti IFN-k3:n, käyttöä syöpälääkkeinä. IFN-k4 on vastikään löydetty tyypin III IFN, joka on geneettisesti säädelty ja jota tuotetaan tietyissä yksilöissä. Aiemmin osoitimme, että IFN-k4 estää proliferaatiota hepatoomasolulinjassa, mutta sen syöpällistä potentiaalia ei ole tutkittu muihin tyypin III IFN:iin verrattuna. Menetelmät: Kehitimme vakaita ihmisen hepatoma- (HepG2) ja B-solulymfooma- (Raji) solulinjoja, jotka on muunnettu ilmentämään joko IFN-k4-GFP:tä tai IFN-k3-GFP:tä doksisykliinin indusoimana. Vertailimme IFN-k3:n ja IFN-k4:n antiproliferatiivista aktiivisuutta mittaamalla BRDU:n inkorporaatiota ennen IFN-k-ekspression indusointia ja sen jälkeen. Vertailimme myös solujen elinkelpoisuutta, apoptoosia ja solusyklin muutoksia IFN-k3:a ja IFN-k4:ää ilmentävien solulinjojen välillä. IFN-k4:n indusoimaa antiproliferatiivista vaikutusta tutkittiin RNAseq- ja polkuanalyysin avulla. Osoitamme, että IFN-k4:llä on suurempi antiproliferatiivinen vaikutus kuin IFN-k3:lla Raji- ja HepG2-solulinjoissa, ja tämä voidaan selittää solusyklin estolla. IFN-k4:ää ilmentävien solulinjojen apoptoottinen solukuolema oli lisääntynyt verrattuna IFN-k3:a ilmentäviin solulinjoihin. Osoitamme myös, että IFN-k4:n antiproliferatiivinen aktiivisuus voi johtua MAPK-reitin estämisestä. Päätelmät: Tämä tutkimus osoittaa, että IFN-k4:llä on voimakkaampi antiproliferatiivinen aktiivisuus kuin IFN-k3:lla hepatooma- ja B-solulymfooma-solulinjoissa, ja IFN-k4:n syöpää ehkäisevää potentiaalia olisi tutkittava edelleen. Johdanto: Interleukiini-1b (IL-1b) on voimakas proinflammatorinen sytokiini, joka on mukana sekä akuutissa että kroonisessa virusinfektiossa. Jatkuva maksatulehdus on hepatiitti C -virusinfektion (HCV) tunnusmerkki, ja se toimii alustana etenevälle maksavauriolle ja maksasyövän puhkeamiselle. Tutkimme IL-1b:n roolia HCV:n aiheuttamassa maksatulehduksessa arvioimalla ensin kroonisen HCV-potilaan maksan transkriptioprofiilia seuraavan geenin sekvensoinnilla (RNAseq), joka on porrastettu tulehdus- ja fibroosipisteiden mukaan. IRF5:n (mikroympäristön) rooli nisäkasvaimen käynnistymisessä ja etenemisessä.

**Tulos**

P001 IFN-K4:LLÄ ON VOIMAKAS ANTIPROLIFERATIIVINEN VAIKUTUS B-SOLULYMFOOMA- JA HEPATOOMASOLULINJOISSA HCV-YDINPROTEIINI LAUKAISEE IL-1B:N TUOTANNON NLRP3- INFLAMMASOMIN KAUTTA P004 IRF5:N MENETYS INDUSOI SPONTAANIA RINTARAUHASKASVAIMEN SYNTYÄ P005 IHMISEN LIUKOISEN IL-6R:N PROTEOLYYTTISTÄ ALKUPERÄÄ IN VIVO JA N-GLYKOSYLAATION RATKAISEVA ROOLI IRF5:N ERILAISET ROOLIT RINTARAUHASEN EPITEELISOLUISSA JA ISÄNTÄKASVAIMEN IMMUNITEETISSA: IRF5:N MENETYS KUMMASSAKIN OSASTOSSA JOHTAA KASVAINTEN SYNTYYN STAT3:N SUKUPUOLIDIMORFISET ROOLIT LASTEN AIVOSYÖVÄSSÄ P008 PD-1/PD-L1-SIGNALOINNIN HÄIRIÖT 2D VS. 2D:SSÄ. 3D PAKSUSUOLEN SYÖVÄN KOKOVILJELYMALLISSA, JOKA PALJASTUI RNAI HIGH THROUGH- PUT -SEULAN AVULLA.

**Esimerkki 1.4687**

Keräsimme tietoja demografisista ominaisuuksista, altistumishistoriasta ja sairastumisaikatauluista laboratoriossa vahvistetuista NCIP-tapauksista, jotka oli ilmoitettu 22. tammikuuta 2020 mennessä. Kuvasimme tapausten ominaisuudet ja arvioimme keskeiset epidemiologiset aikaviivejakaumat. Eksponentiaalisen kasvun alkuvaiheessa arvioimme epidemian kaksinkertaistumisaikaa ja perussukupolvisuutta. Ensimmäisten 425 vahvistetun NCIP:n saaneen potilaan mediaani-ikä oli 59 vuotta, ja 56 prosenttia heistä oli miehiä. Suurin osa tapauksista (55 %), joissa tauti puhkesi ennen 1. tammikuuta 2020, liittyi Huanan Seafoodin tukkumarkkinoihin, verrattuna 8,6 prosenttiin myöhemmistä tapauksista. Keskimääräinen itämisaika oli 5,2 päivää (95 prosentin luottamusväli [CI], 4,1-7,0), ja jakauman 95. prosenttipiste oli 12,5 päivää. Alkuvaiheessa epidemia kaksinkertaistui 7,4 päivän välein. Keskimääräisen sarjavälin ollessa 7,5 päivää (95 prosentin CI, 5,3-19), perussukupolvien määräksi arvioitiin 2,2 (95 prosentin CI, 1,4-3,9). Näiden tietojen perusteella on näyttöä siitä, että ihmisestä ihmiseen tapahtuvaa tartuntaa on tapahtunut lähikontaktien keskuudessa joulukuun 2019 puolivälistä lähtien. Taudinpurkausten hallitsemiseksi tarvitaan huomattavia ponnisteluja tartuntojen vähentämiseksi, jos samanlaista dynamiikkaa sovelletaan muualla. Riskipopulaatioissa olisi toteutettava toimenpiteitä tartunnan leviämisen estämiseksi tai vähentämiseksi. (Kiinan tiede- ja teknologiaministeriön ja muiden tahojen rahoittama.) a bs tr ac t Varhainen tartuntadynamiikka

**Tulos**

Uuden koronaviruksen aiheuttama keuhkokuumeen leviäminen.

**Esimerkki 1.4688**

CEACAM1:n (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1), joka on tyypin I transmembraaninen glykoproteiini, joka osallistuu solujen ja solujen väliseen adheesioon, on osoitettu toimivan hiiren ja ihmisen endoteelisolujen angiogeenisena tekijänä. Perustuen CEACAM1:n kykyyn käynnistää luumenin muodostuminen ihmisen rintarauhasen epiteelisoluissa, joita kasvatetaan 3D-viljelyssä (Matrigel), oletimme, että hiiren CEACAM1:llä voi olla samanlainen rooli verisuonten muodostumisessa. Tämän hypoteesin testaamiseksi VEGF:llä stimuloituja hiirten alkion kantasoluja (ES) erilaistettiin alkionkappaleiksi (EB) 8 päivän ajan (-8-0 d) ja siirrettiin Matrigeliin anti-CEACAM1-vasta-aineen läsnäollessa tai puuttuessa 12 päivän ajan (0-12 d). Ilman anti-CEACAM1-vasta-ainetta tai isotyyppikontrollivasta-aineen läsnäollessa Matrigelissa olevat EB:t versoivat laajasti ja muodostivat pitkiä verisuonirakenteita, joissa oli hyvin määritellyt lumenit, kuten konfokaalimikroskopia, elektronimikroskopia ja immunohistokemiallinen analyysi osoittivat. Sekä verisuoniputkien pituutta että arkkitehtuuria esti anti-CEACAM1-mab CC1, joka estää CEACAM1:n solu-solu-adheesiotoimintoja, mikä osoittaa tämän solu-solu-adheesiomolekyylin kriittisen roolin verisuonten synnyssä ja ylläpitämisessä. QRT-PCR-analyysi VEGF:llä käsitellyistä ES-soluista, joita kasvatettiin olosuhteissa, jotka muuttavat ne EB:ksi, paljasti Ceacam1:n ilmentymisen jo -5-3 d:n aikana saavuttaen maksimin päivänä 0, jolloin EB:t siirrettiin Matrigeliin, minkä jälkeen tasot ensin laskivat ja sitten kasvoivat ajan myötä. Muita vaskuliogeneesin merkkiaineita, kuten Pecam1, VE-Cad ja Tie-1, havaittiin vasta päivänä 0, jolloin EB:t siirrettiin Matrigeliin, minkä jälkeen tasot kasvoivat tasaisesti, mikä viittaa myöhempiin rooleihin vaskuliogeneesissä. Sitä vastoin Tie-2 ja Flk-1 (VEGFR2) havaittiin EB:n muodostumisen viidentenä päivänä, ja ne saavuttivat maksiminsa päivänä 0 siirron yhteydessä Matrigeliin, samoin kuin Ceacam1, mutta sen jälkeen Tie-2 laski ajan myötä, kun taas Flk-1 kasvoi ajan myötä. Anti-CEACAM1:llä käsiteltyjen ES-solujen QRT-PCR-analyysi osoitti Ceacam1:n, Pecam1:n, Tie-1:n ja Flk-1:n ilmentymisen vähenevän merkittävästi, kun taas VE-Cadin ja Tie-2:n ilmentymiseen ei ollut vaikutusta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että CEACAM1:n ilmentyminen ja signalointi voivat vaikuttaa muiden sellaisten tekijöiden ilmentymiseen, joilla tiedetään olevan kriittinen rooli verisuonten synnyssä. Lisäksi tämä solunulkoisen matriksin ympäristössä tapahtuvan vaskuliogeneesin 3D-malli voi olla hyödyllinen vertailumalli nykyisiin angiogeneesin malleihin.

**Tulos**

Ceacam1:n rooli VEGF:n indusoimassa vaskulogeneesissä hiiren alkion kantasoluista peräisin olevissa alkiokappaleissa 3D-viljelyssä NIH Public Access NIH Public Access

**Esimerkki 1.4689**

Fylogeneettinen estimointi DNA-, RNA- tai aminohapposekvensseistä on herättänyt viime vuosina yhä enemmän huomiota, koska se on tärkeää monien hienojakoisten geneettisten tietojen analysoinnissa. Nykyään sen sovellusalueet vaihtelevat lääketieteellisestä tutkimuksesta lääkkeiden löytämiseen, epidemiologiaan, systematiikkaan ja populaatiodynamiikkaan. Fylogenioiden estimointiin kuuluu optimointiongelman, niin sanotun fylogeneettisen estimointiongelman (PEP) ratkaiseminen, jonka versiot riippuvat kriteeristä, jota käytetään fylogenian valitsemiseen uskottavien vaihtoehtojen joukosta. Tässä luvussa annetaan yleiskatsaus PEP:stä ja käsitellään kirjallisuudessa esiintyviä tärkeimpiä versioita. R. Bruni (toim.), Mathematical Approaches to Polymer Sequence Analysis and Related Problems,

**Tulos**

Fylogenian arviointi molekyylitietojen perusteella

**Esimerkki 1.4690**

Tämä tutkimus tehtiin, jotta saataisiin lisää tietoa äskettäin kuvatun hengitystieinfektion aiheuttajan, ihmisen metapneumoviruksen (hMPV) aikuistapauksista. Vuodesta 2003 lähtien tutkituista 741 oireilevan potilaan kohortista virus diagnosoitiin kuudella aikuisella käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiota käyttäen. Näistä kuudesta kaksi oli kotoisin yhteisöstä, kaksi oli sairaalahoitopotilaita, joilla oli krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, ja kaksi oli immuunipuutteisia potilaita, joista molemmat tarvitsivat hengityskonehoitoa ja kuolivat myöhemmin. Tässä raportissa käsitellään hMPV:n kliinisiä piirteitä, epidemiologiaa ja diagnoosia ja korostetaan, että tämä infektio voi aiheuttaa kuoleman korkean riskin aikuisilla. Nukleiinihappopohjaiset tekniikat ovat kustannustehokas keino tehdä virusdiagnoosi kliinisesti merkityksellisessä ajassa aikuisille, joilla on hengitystieoireita ja joilla on jo ennestään hengitystiesairaus tai joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä.

**Tulos**

Ihmisen metapneumovirus aikuisilla: lyhyt tapauskuvasarja

**Esimerkki 1.4691**

Vuonna 2003 puhjenneen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) epidemian ilmaantumisen jälkeen on tehty merkittäviä ponnisteluja viruksen leviämisen diagnosoimiseksi ja estämiseksi. On kehitetty useita rokotetyyppejä, kuten inaktivoituja viruksia, alayksikkörokotteita, viruksen kaltaisia hiukkasia (VLP), DNA-rokotteita, heterologisia ilmentymisjärjestelmiä ja SARS-CoV-genomista käänteisgenetiikan avulla johdettuja rokotteita. Tässä katsauksessa kuvataan useita SARS-CoV-rokotteiden kehittämisen kannalta olennaisia näkökohtia, kuten suojan korrelaatioita, virusserotyyppejä, rokotuksen sivuvaikutuksia ja bioturvajärjestelyjä, jotka voidaan sisällyttää SARS-CoV:n genomiin perustuviin rekombinanttirokotteisiin. Tehokkaiden ja turvallisten rokotteiden tuottaminen SARSin ehkäisemiseksi on johtanut lupaavien rokotekandidaattien kehittämiseen, toisin kuin rokotteiden suunnittelu muita koronaviruksia varten, mikä ei yleensä ole onnistunut yhtä hyvin. Eläinmalleilla tehtyjen prekliinisten kokeiden jälkeen lupaavimpien rokote-ehdokkaiden tehokkuus ja turvallisuus on arvioitava ihmisillä.

**Tulos**

Rokotteet vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän aiheuttaman koronaviruksen aiheuttaman taudin ehkäisemiseksi

**Esimerkki 1.4692**

H9N2-lintuinfluenssavirus on toistuvasti tartuttanut ihmisiä ja muita nisäkkäitä, mikä korostaa tarvetta määrittää tämän viruksen patogeenisuus ja sitä vastaava mekanismi nisäkkäille. Tässä tutkimuksessa löysimme kaksi H9N2-virusta, joilla oli samanlainen geneettinen tausta mutta erilainen patogeenisuus hiirissä. A/duck/Nanjing/06/2003 (NJ06) -virus oli erittäin patogeeninen hiirille, ja sen 50 %:n hiiren tappava annos (MLD 50 ) oli 10 2,83 50 %:n munan infektiivinen annos (EID 50 ), kun taas A/duck/Nanjing/01/1999 (NJ01) -virus oli hiirille vähän patogeeninen, ja sen MLD 6,81 50 oli >10 EID 50 . Lisätutkimukset osoittivat, että NJ06-virus kasvoi nopeammin ja saavutti huomattavasti korkeampia tittereitä kuin NJ01-virus in vivo ja in vitro. Lisäksi NJ06-virus aiheutti keuhkoissa vakavampia keuhkovaurioita ja korkeampia tulehdussolujen infiltraatio- ja sytokiinivasteen tasoja kuin NJ01-virus. Kuitenkin vain 12 erilaista aminohappojäännöstä (HA-K157E, NA-A9T, NA-R435K, PB2-T149P, PB2-K627E, PB1-R187K, PA-L548M, PA-M550L, NP-G127E, NP-P277H, NP-D340N, NS1-D171N) löytyi näiden kahden viruksen väliltä, ja kaikki nämä jäännökset lukuun ottamatta NA-R435K:ta sijaitsivat tunnetuilla toiminnallisilla alueilla, jotka osallistuvat virusproteiinien vuorovaikutukseen tai viruksen ja isäntätekijöiden väliseen vuorovaikutukseen. Yhteenvetona tuloksistamme voidaan todeta, että useat aminohappoerot voivat olla vastuussa NJ06-viruksen suuremmasta patogeenisuudesta hiirille, mikä johtaa tappavaan infektioon, viruksen lisääntyneeseen lisääntymiseen, vakaviin keuhkovaurioihin ja liialliseen tulehdussolujen infiltraatioon ja sytokiinivasteeseen keuhkoissa. Nämä havainnot auttavat ymmärtämään paremmin H9N2-virusten patogeenista potentiaalia ja vastaavaa molekyyliperustaa, sillä ne saattavat tulevaisuudessa aiheuttaa uhkia ihmisten terveydelle.

**Tulos**

Kaksi geneettisesti samankaltaista H9N2-influenssa A -virusta osoittavat erilaista patogeenisuutta hiirissä.

**Esimerkki 1.4693**

ISG15 on ubikvitiinin kaltainen modifioija, joka ilmentyy vastauksena tyypin 1 interferonisignaaliin (IFN-α / β ), ja sillä on merkitystä viruslääkkeiden vastaisissa vasteissa. ISG15:n keskeiset E1-, E2- ja E3-entsyymit ovat vastaavasti Ube1L, UbcH8 ja Herc5, ja IFN-α / β indusoi näitä kaikkia myös transkriptiotasolla. Osoitimme hiljattain, että Herc5 assosioituu polysomeihin ja muokkaa kohdeproteiineja komitranslationaalisesti. Tässä kuvaamme keskeisten konjugoituvien entsyymien ilmentymisen ihmissoluissa, ISG15-konjugaattien havaitsemisen ja Herc5:n fraktiointimenetelmät polysomien kanssa.

**Tulos**

ISG15-konjugaatiojärjestelmä

**Esimerkki 1.4694**

Saudi-Arabian terveysministeriö toteutti Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) koronaviruksen (MERS-CoV) ennakoivan seurantaohjelman. Raportoimme MERS-CoV-tiedot 5065:stä Saudi-Arabian kuningaskunnan henkilöstä, jotka seulottiin MERS-CoV:n varalta 12 kuukauden aikana. Demografiset ja kliiniset tiedot kerättiin 1. lokakuuta 2012 ja 30. syyskuuta 2013 välisenä aikana prospektiivisesti kaikista Saudi-Arabian virologian vertailulaboratorioon saapuneista laboratoriolomakkeista. Tiedot analysoitiin lähetteen tyypin, iän, sukupuolen ja MERS-CoV:n reaaliaikaisen PCR-testin tulosten mukaan. MER-CoV:n varalta seulottiin 5 65 henkilöä: sairaalahoitoon otetut potilaat, joilla epäiltiin MERS-CoV-infektiota (n = 2908, 57,4 %), terveydenhuoltohenkilöstön kontaktit (n = 1695; 33,5 %) ja laboratoriossa vahvistettujen MERS-tapausten perhekontaktit (n = 462; 9,1 %). Yksitoista prosenttia testatuista henkilöistä oli lapsia (<17-vuotiaita). MERS-CoV-infektioita todettiin 108 tapauksessa (99 aikuista ja yhdeksän lasta) 12 kuukauden aikana (108/5065, 2 % tapausten toteamisaste). 108 tapauksesta 45 oli naisia (kuusi lasta ja 39 aikuista) ja 63 miehiä (kolme lasta ja 60 aikuista). Niistä 99 aikuisesta, joilla oli MERS-CoV-tartunta, 70 oli sairaalapotilaita, 19 oli terveydenhuollon työntekijäkontakteja ja kymmenen oli perhekontakteja. MERS-CoV-tunnistusmäärät eivät lisääntyneet merkittävästi 12 kuukauden aikana. 2.potilailla oli huomattavasti suurempi MERS-CoV-tartuntojen määrä (63/2318, 2,7 %) kuin naisilla (45/2747, 1,6 %) (p 0,013). MERS-CoV-tartuntamäärät ovat edelleen alhaisella tasolla, eivätkä ne ole lisääntyneet merkittävästi ajan myötä. MERS-CoV:n ennakoivaa seurantaa jatketaan äskettäin diagnosoitujen potilaiden ja heidän kontaktiensa osalta.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektion seulonta sairaalapotilailla ja heidän terveydenhuoltohenkilöstönsä ja perhekontakteillaan: prospektiivinen kuvaileva tutkimus.

**Esimerkki 1.4695**

Clostridium difficile -infektion (CDI) epidemiologiaa on tutkittu 1980-luvulta lähtien soveltamalla monia erilaisia tyypitys- tai sormenjälkimenetelmiä. CDI:n epidemiologian tutkimiseksi tarvitaan tyypitysmenetelmä, jolla on korkea erottelukyky, tyypitettävyys, vakaus, teho, toistettavuus ja epidemiologinen yhdenmukaisuus. Sillä olisi myös oltava teknisiä etuja, kuten helppokäyttöisyys, suhteellisen alhaiset kustannukset ja suuri läpimeno. C. difficile -bakteeriin on sovellettu yhä useampia molekyylimenetelmiä. Taudinpurkaustilanteiden varhaiseen ja nopeaan havaitsemiseen käytetään yleisesti menetelmiä, kuten restriktioentsyymianalyysiä, mielivaltaisesti alustettua polymeraasiketjureaktiota (PCR), pulssikenttägeelielektroforeesia ja PCR-ribotyypitystä. Pitkän aikavälin epidemiologian kannalta kiinnostavia ovat monitahoinen sekvenssityypitys, monitahoinen vaihtelevan tandemtoistojen lukumäärän analyysi (MLVA) ja monistetun fragmenttipituuden polymorfismi. Tällä hetkellä PCR-ribotyyppimenetelmä ja Cardiffissa oleva PCR-ribotyyppikirjasto ovat vertailukohtia, joihin useimpia tyypitystutkimuksia ympäri maailmaa verrataan. Perinteinen agaroosigeeliin perustuva PCR-ribotyypin määritys on helppokäyttöinen ja suhteellisen halpa, mutta fragmenttien pituuksien analysointia haittaa huono resoluutio. Hiljattain on kehitetty kapillaarigeelielektroforeesiin perustuva PCR-ribotyypin määritysmenetelmä, joka vähentää merkittävästi C. difficile -bakteerin PCR-ribotyypin määritykseen tarvittavaa aikaa. Tulokset olivat erittäin hyvin toistettavissa riippumatta käytetyistä reagenssieristä tai -merkeistä, ja ne mahdollistavat laboratorioiden välisten tyypitystulosten vertailun. Sekvensoidun C. difficile -genomin analyysi paljasti, että suuri osa DNA:sta koostui vaihtelevasta määrästä tandemtoistoja (VNTR). Hiljattain kehitettiin uusi MLVA-menetelmä, jossa käytetään pieniä lyhyitä tandemtoistoja (2-9 bp), mikä helpottaa automaattista fragmenttianalyysia monivärisellä kapillaarielektroforeesilla sekvensoinnin sijasta. Tutkimuksessa, jossa käytettiin Kanadassa, Alankomaissa, Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja Yhdysvalloissa sijaitsevista laboratorioista peräisin olevia isolaatteja, verrattiin seitsemää C. difficile -bakteerin tyypitysmenetelmää, mutta vain REA ja MLVA osoittivat riittävää erottelukykyä erottaakseen toisistaan eri taudinpurkauksista peräisin olevia kantoja. MLVA:ta on sovellettu myös C. difficile PCR:n ribotyypin 027 kantojen paikallisten taudinpurkausten tutkimiseen. MLVA on tällä hetkellä kaikkein erottelevin tyypitysmenetelmä, ja se edistää merkittävästi C. difficilen epidemiologian ymmärtämistä. S3 CDI:n uudet hoitokeinot CDI:n uusien hoitovaihtoehtojen tarve on selvä. Nykyiset uusiutumisluvut ovat sietämättömän korkeat. Vaikean CDI:n, sellaisten kantojen aiheuttamien infektioiden, joihin liittyy huono hoitotulos (esim. C. difficile ribotyyppi 027), ja moninkertaisten uusiutumisten optimaalinen hoito on epäselvää. Useita mahdollisesti lupaavia uusia CDI:n hoitokeinoja tutkitaan parhaillaan, mukaan lukien antibiootti-, myrkky- ja bakteerihäiriövaihtoehdot. Probioottihoidosta ei ole vielä osoitettu olevan hyötyä. Kun uusia vaihtoehtoja tulee saataville, tarvitaan ennustetietoa, jotta voidaan valita sopivimmat hoitovaihtoehdot.

**Tulos**

Suulliset esitykset Uudet näkökohdat kehittymässä oleviin Clostridium difficile -infektioihin (CDI) S2 Clostridium difficile -infektioiden molekulaarisen sormenjälkitutkimuksen edut ja haitat

**Esimerkki 1.4696**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus (SARS-CoV) Annexin A2 Autoantigeeni Anti-spike domain 2 (S2) Interleukiini-6 (IL-6) Interferoni-␥ (IFN-␥) a b s t r a c t Vakava akuutti hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus (SARS-CoV) aiheuttaa keuhkojen vajaatoimintaa, jolle on ominaista epätyypillinen keuhkokuume. Osoitimme aiemmin, että potilaiden seerumissa olevat SARS-CoV:n piikkidomeenin 2 (S2) vasta-aineet voivat ristireagoida ihmisen keuhkoepiteelisolujen kanssa; autoantigeenia ei kuitenkaan ole vielä tunnistettu. Tässä tutkimuksessa teimme proteomitutkimuksia ja tunnistimme useita ehdokkaita autoantigeenejä, jotka SARS-potilaiden seerumit tunnistivat ihmisen keuhkojen tyypin II epiteelisolussa A549. Ehdokasproteiineista annexin A2, joka tunnistettiin massaspektrometria-analyysillä ja jolla oli korkein pistemäärä Mascot-tiedonhaun perusteella, karakterisoitiin tarkemmin ja tutkittiin sen roolia autoantigeeninä. Konfokaalimikroskooppisella havainnoinnilla SARS-potilaan seerumit ja anti-S2-vasta-aineet olivat yhteislokalisoituneet A549-soluissa, ja molemmat olivat yhteislokalisoituneet anti-Annexin A2 -vasta-aineiden kanssa. Anti-anneksiini A2 -vasta-aineet sitoutuivat puhdistettuihin S2-proteiineihin, ja anti-S2 sitoutui annosriippuvaisesti A549-solujen lysaatista immunoprecipitoituun annexiini A2:een. Lisäksi annexin A2:n pintaekspressio ja raft-rakenteinen jakautuminen lisääntyi A549-soluissa SARS-indusoimien sytokiinien interleukiini-6:n ja interferoni-␥ stimuloinnin jälkeen. Sytokiinistimulaatio lisäsi anti-S2-vasta-aineiden sitoutumiskykyä ihmisen keuhkoepiteelisoluihin. SARSiin liittyvien sytokiinien aiheuttamalla annexiini A2:n lisääntyneellä ilmentymisellä ja anti-SARS-CoV S2-vasta-aineiden ristireaktiivisuudella annexiini A2:een voi yhdessä olla merkitystä SARS-taudin patogeneesissä.

**Tulos**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen piikkidomeeni 2 -vasta-aineet tunnistavat keuhkoepiteelisolujen pinnalla olevan Annexin A2:n.

**Esimerkki 1.4697**

Taustaa: Tavoitteena oli tutkia, miten väestön hengitysteiden virusinfektiot vaikuttavat nivelreuman kehittymiseen. Menetelmät: Tiedot viikoittaisista RA-tapauksista (2012RA ( -2013) saatiin Korean kansallisen sairausvakuutuksen korvausvaatimustietokannasta, ja kahdeksan hengitystievirusinfektion viikoittaisista havainnoista saatiin Korean tautien valvonta- ja ehkäisykeskusten tietokannasta. Arvioimme RA-tapausten prosentuaalisen muutoksen, joka liittyy ympäristön keskimääräisiin hengitystievirusinfektioihin, käyttämällä yleistettyä lineaarista mallia sen jälkeen, kun aikasuuntaus, ilmansaasteet ja säätiedot oli korjattu. Tulokset: Analysoitiin yhteensä 24 117 tapausta, joissa esiintyi RA (keski-ikä 54,7 vuotta, 18 688 [77,5 %] naista). Väestön hengitystievirusinfektiot liittyivät ajan myötä useampaan RA-tapaukseen, ja sen vaikutus oli suurimmillaan 6 tai 7 viikkoa altistumisen jälkeen. Kahdeksasta viruksesta parainfluenssavirus (4,8 % 1 % hengitystievirusinfektioiden lisääntymisestä, 95 % CI 1,6-8,1, P = .003), koronavirus (9,2 %, 3,9-14,8, P < .001) ja metapneumovirus (44 %, 2,0-103,4, P = .038) liittyivät lisääntyneeseen esiintyvän RA:n määrään. Näiden hengitystievirusinfektioiden vaikutus oli edelleen merkittävä naisilla (3,8 %, 12,1 % ja 67,4 %, P < .05) ja iäkkäillä potilailla (10,7 %, 14,6 % ja 118,2 %, P < .05). Päätelmät: Väestössä esiintyvät hengitystievirusinfektiot liittyivät lisääntyneeseen RA:n esiintyvyyteen erityisesti naisilla ja iäkkäillä potilailla, mikä viittaa siihen, että hengitystievirusinfektiot voivat olla uusi ympäristöriskitekijä RA:n kehittymiselle.

**Tulos**

Hengitystieinfektiot ja nivelreuman riski

**Esimerkki 1.4698**

Täydentävä kuva 1. 91 edustavan IOL CHIKV-kannan täydellisten genomien fylogeneettinen puu, joka on muodostettu maksimilikelihood-menetelmällä. Bootstrap-arvot ja sl1-4-spesifiset substituutiot on merkitty. Kaikissa in vivo -kokeissa geneettisenä taustana käytetty SL07-kanta on merkitty tähdellä. Violetti nuoli korostaa kantaa LK(EH)CH18608, jossa on E2-K233E-substituutio. Sinisellä timantilla korostetaan kilpailukokeessa käytettyä sl1-kantaa Thailand-2009\_CK11/53 (ks. lisäkuva 2) . Palkki osoittaa 0,2 prosentin nukleotidisekvenssieroavuutta. (a) Kaavamainen esitys koejärjestelystä. Taulukossa esitetään kilpailevien virusten väliset geneettiset erot. Thaimaalaiselle pesäkkeelle A esitettiin 1:1-suhteessa (pfu:n perusteella) wt- (SL07-226V\_Apa) ja mut-viruksia (sisältää yhden sl2-spesifisistä mutaatioista).

**Tulos**

Täydentävät tiedot

**Esimerkki 1.4699**

Vuonna 2013 PED tuli ensimmäistä kertaa esiin Yhdysvalloissa. Sian epidemiaripulivirus (PEDV) levisi nopeasti koko Pohjois-Amerikkaan. PEDV-infektio aiheuttaa vesiripulia ja jopa 100 prosentin kuolleisuutta porsaissa, erityisesti Yhdysvalloissa levinneissä korkeapatogeenisissä non-InDel-kannoissa. PEDV tarttuu pääasiassa ulosteen ja suun välityksellä. Tartuntaa sukupuoliteitse on epäilty, mutta sitä ei ole aiemmin tutkittu. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, voidaanko PEDV:tä havaita sellaisten tartunnan saaneiden spesifisistä patogeeneistä vapaiden (SPF) karjujen siemennesteessä, jotka on rokotettu PEDV US:n ei-InDel-kannalla, mikä viittaa siihen, että siirtyminen voi tapahtua sukupuoliteitse. Kahdella PEDV:llä suun kautta rokotetuilla karjuilla ilmeni kliinisiä oireita ja viruksen irtoamista ulosteesta. PEDV:n genomin ohimenevä esiintyminen havaittiin RT-qPCR:llä siemennesteessä (5,06 × 10 2 - 2,44 × 10 3 genomista kopiota/ml) ja siemennesteen runsaasti spermaa sisältävässä fraktiossa (5,64 × 10 2 - 3,40 × 10 4 genomista kopiota/ml), ja viruksen irtoamisen havaittiin kestävän pidempään siemennesteen runsaasti spermaa sisältävässä fraktiossa. Todisteet PEDV:n leviämisestä siemennesteessä herättävät uusia kysymyksiä taudin leviämisestä sikapopulaatiossa mahdollisesti saastuneen siemennesteen käytön myötä.

**Tulos**

Todisteet sikojen epidemiallisen ripulin viruksen (PEDV) irtoamisesta tartunnan saaneiden, patogeenittomien karjujen siemennesteessä.

**Esimerkki 1.4700**

SiRNA:n tehokas toimittaminen tiettyihin solupopulaatioihin in vivo on edelleen suuri haaste sen onnistuneelle terapeuttiselle käytölle. Kuvaamme uudenlaisen siRNA-pohjaisen lähestymistavan, jossa siRNA yhdistetään synteettisesti oligonukleotidiseen TLR9-agonistiin, joka kohdistuu TLR9+ myeloidisoluihin ja B-soluihin, jotka molemmat ovat kasvaimen mikroympäristön keskeisiä osia, ja hiljentää niiden geenit. Koska Stat3 kasvaimeen liittyvissä immuunisoluissa tukahduttaa kasvaimen vastaisia immuunivasteet ja estää TLR9:n aiheuttaman immuunistimulaation, testasimme CpG-Stat3siRNA-konjugaatteja kasvaimen vastaisten vaikutusten varalta. Kun CpG-Stat3siRNA-konjugaatit ruiskutetaan paikallisesti kasvainkohtaan tai systeemisesti laskimonsisäisesti, ne pääsevät kasvaimeen liittyviin dendriittisiin soluihin, makrofageihin ja B-soluihin, estävät Stat3:n ilmentymistä, mikä johtaa kasvaimeen liittyvien immuunisolujen aktivoitumiseen ja lopulta voimakkaisiin kasvaimen vastaisiin immuunivasteisiin. Tuloksemme osoittavat, että TLR-agonisti-

**Tulos**

TLR-agonisti-Stat3 siRNA-konjugaatit: solukohtainen geenien vaimentaminen ja tehostetut kasvaimen vastaiset immuunivasteet.

**Esimerkki 1.4701**

Tavoite Arvioida kofeiinisitraatin tehoa ja turvallisuutta keuhkoputkentulehduksen apnean hoidossa. Tutkimusasetelma Tukikelpoiset #4 kuukauden ikäiset imeväiset, jotka saapuivat lasten päivystykseen apneaan liittyvän bronkioliitin vuoksi, ryhmiteltiin raskausajan mukaan (<34 viikkoa tai pidempi) ja satunnaistettiin saamaan kerta-annos laskimonsisäistä 25 mg/kg kofeiinisitraattia tai suolaliuosta sisältävää lumelääkettä. Ensisijainen tehokkuustulos oli 24 tunnin apneasta vapaa jakso, joka alkoi sokkoutetun tutkimuslääkeinfuusion päättymisen jälkeen. Toissijaisia tuloksia olivat apnean esiintymistiheys 24, 48 ja 72 tuntia tutkimuslääkityksen jälkeen, noninvasiivisen/invasiivisen ventilaation tarve ja sairaalan lasten tehohoitoyksikössä/epäinvasiivisessa osastossa oleskelun pituus. Tulokset Tutkimukseen osallistui yhteensä 90 imeväistä, joilla oli diagnosoitu virusperäinen bronkioliitti, johon liittyi apnea (mediaani-ikä 38 päivää). Hengitystieviruspaneelin positiivisuusaste oli samanlainen kahdessa ryhmässä (78 % lumelääkeryhmässä ja 84 % kofeiiniryhmässä). Geometrinen keskiarvo 24 tunnin apneasta vapaan jakson kestosta oli 28,1 tuntia (95 % CI, 25,6-32,3 tuntia) kofeiiniryhmässä ja 29,1 tuntia (95 % CI, 25,7-32,9 tuntia) plaseboryhmässä (P = 0,88; OR, 0,99; 95 % CI, 0,83-1,17). Apnean esiintymistiheys 24 tunnin, 24-48 tunnin ja 48-72 tunnin kohdalla ilmoittautumisen jälkeen sekä ei-invasiivisen ja invasiivisen ventilaation tarve olivat samanlaisia kahdessa ryhmässä. Turvallisuusongelmia ei raportoitu. Johtopäätökset Kofeiinisitraatin kerta-annos ei vähentänyt merkittävästi keuhkoputkentulehdukseen liittyviä apneaepisodeja. (J Pediatr 2016;177:204-11). Tutkimuksen rekisteröinti Clinicaltrials.gov: NCT01435486. V iral bronkioliitti on imeväisikäisten yleisin alempien hengitysteiden infektio, joka johtaa 15 sairaalahoitoon 1000 henkilötyövuotta kohden. Näistä 1,6-4 % joutuu sairaalaan apnean vuoksi. 1-4 Bronchiolitis-assosioitunut apnea, joka on hengitystieviruksiin liittyvän apnean alaryhmä, näyttää olevan sekamuotoinen sentraalinen ja obstruktiivinen apnea, joka on seurausta monimutkaisesta hengitysvoiman suppression ja hengitysteiden erityksen vuorovaikutuksesta, jota ohjaavat hyperaktiivinen laryngochemorefleksi, somnogeeniset sytokiinit ja joissakin tapauksissa virusspesifiset hengitysvoiman suppressiiviset pintaproteiinit. [5] [6] [7] Kofeiini on vakiohoito ennenaikaisen apnean 8,9 ja ennenaikaisesti syntyneiden lasten ekstubaation jälkeisen apnean hoidossa 10, ja sitä on käytetty tapausselostusten ja havainnointitutkimusten perusteella parantamaan bronkioliitin yhteydessä esiintyvää apneaa. 11-17 Kofeiini lisää keskushengitysvoimaa ja kemoreseptorien herkkyyttä CO 2 :lle ja parantaa luurankolihasten supistumista, mikä vähentää pallean väsymistä ja johtaa parempaan ventilaatioon. 18 Kofeiinin lyhytaikaisia haittavaikutuksia ovat lisääntynyt metabolinen tarve, diureesi, takykardia, rytmihäiriöt, ruokintaintoleranssi, painonnousun väheneminen ja kouristukset. 19 Vaikka näyttöä prospektiivisista tutkimuksista kofeiinin käytöstä apnean hoitoon bronkioliitissa puuttuu, lääkettä käytetään yleisesti intubaation välttämiseksi, ja sitä pidetään joissakin hoitolaitoksissa vakiohoitona. 11,17,20 Näin ollen vertasimme sokkona annettua laskimonsisäistä kofeiinisitraattia lumelääkkeeseen akuuttiin bronkioliittiin liittyvän apnean häviämiseen kuluvan ajan lyhentämiseksi.

**Tulos**

Kofeiini apnean hoitoon keuhkoputkentulehduksessa: A Randomized Trial

**Esimerkki 1.4702**

Taustaa: Viruksen aiheuttama ylähengitystieinfektio (vURI) voi ilmetä flunssan kaltaisena sairautena (CFLI) tai ei. Tavoitteet: Määrittää yleisten vURI:itä aiheuttavien ylähengitystievirusten osalta PCR-menetelmällä havaittujen virusten suhteellinen esiintymistiheys henkilöillä, joilla on ja joilla ei ole CFLI:tä. Tutkimusasetelma: 170:n 1-8,6-vuotiaan lapsen prospektiivinen seuranta CFLI-kauden ajan vanhempien päivittäisen päiväkirjan avulla CFLI-episodien osalta ja nenäneritysnäytteiden ottaminen adenoviruksen, koronaviruksen (tyypit 229E ja OC43), influenssaviruksen (tyypit A ja B), parainfluenssaviruksen (tyypit 1-3), rinoviruksen ja hengitystieinfektioviruksen (RSV) PCR-testien avulla. Tulokset: Virus havaittiin 415:ssä 956:sta riippumattomasta näytteestä: näytteitä otettiin 425:stä CFLI-episodista ja 531:stä muusta kuin CFLI-jaksosta; 270:stä (64 %) CFLI-episodista ja 145:stä (27 %) muusta kuin CFLI-jaksosta otetuista näytteistä löytyi PCR:llä havaittu virus. Rhinovirus havaittiin useimmin (64 %), seuraavina olivat sekavirukset (12 %), RSV (7 %) ja muut virukset (3-5 % kaikista havaituista viruksista). Noin 85 prosenttia RSV-, influenssa A- ja adenoviruslöydöksistä liittyi CFLI:hen, kun taas alle 62 prosenttia muista viruslöydöksistä liittyi CFLI:hen. Päätelmät: PCR-viruslöydösten esiintymistiheys ilman CFLI:tä oli erilainen eri virusten välillä. Tämä aiheuttaa viruskohtaisia vääristymiä arvioitaessa vURI:n aiheuttamien erityisten komplikaatioiden esiintymistiheyttä, kun ne todetaan CFLI-tunnistuksella.

**Tulos**

Ylempien hengitysteiden virusten havaitseminen ilman vanhempien ilmoittamaa sairautta lapsilla on virusspesifistä.

**Esimerkki 1.4703**

Astma on yleinen hengitysteiden sairaus, jolle on ominaista hengitysteiden tulehdus ja keuhkojen toiminnan heikkeneminen sekä hengitysteiden uudelleenmuodostus osalla astmaatikoista. Hengitysteiden uudelleenmuodostukselle on ominaista rakenteelliset muutokset, joihin kuuluvat hengitysteiden sileän lihaksen hypertrofia/hyperplasia, subepiteelifibroosi, joka johtuu retikulaarisen tyvikalvon paksuuntumisesta, epiteelin limainen metaplasia ja angiogeneesi. Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että sekä geneettiset että ympäristötekijät voivat vaikuttaa keuhkojen toiminnan heikkenemiseen ja hengitysteiden uudelleenmuodostukseen osalla astmaatikoista. Ympäristötekijöihin kuuluvat hengitystievirusinfektioiden laukaisemat astman pahenemisvaiheet ja tupakansavu. On myös näyttöä siitä, että useat astman kandidaattigeenit, kuten ADAM33, PLAUR, VEGF, IL13, CHI3L1, TSLP, GSDMB, TGFB1, POSTN, ESR1 ja ARG2, voivat vaikuttaa keuhkojen toiminnan heikkenemiseen. Lisäksi välittäjäaineet tai sytokiinit, kuten kysteinyylileukotrieenit, matriksin metallopeptidaasi-9, interleukiini-33 ja eosinofiilien ilmentämä transformoiva kasvutekijä-β, voivat vaikuttaa hengitysteiden uudelleenmuodostukseen astmassa. Vaikka hengitysteiden sileän lihaksen lisääntyminen on yhteydessä astman yhteydessä heikentyneeseen keuhkojen toimintaan (eli pakotettu uloshengitystilavuus 1 sekunnissa), on tehty vain vähän pitkäaikaistutkimuksia, joissa on selvitetty, miten hengitysteiden uudelleenmuodostuksen yksittäiset patologiset piirteet vaikuttavat astman yhteydessä tapahtuvaan keuhkojen toiminnan heikkenemiseen. Astmapotilailla tarvitaan kliinisiä tutkimuksia, joissa käytetään yksittäisten geenituotteiden, sytokiinien tai välittäjäaineiden estäjiä, jotta voidaan selvittää, mikä on niiden yksittäinen rooli keuhkojen toiminnan heikkenemisessä ja/tai hengitysteiden uudelleenmuodostuksessa.

**Tulos**

Kirjeenvaihto osoitteeseen

**Esimerkki 1.4704**

Mikrobipatogeenien aiheuttama isännän infektio aiheuttaa globaaleja muutoksia mikrobien ja isäntäsolujen biologiassa, jotka helpottavat mikrobien lisääntymistä ja sairauksia. Tuhansien bakteerien ja virusten genomien täydelliset kartat on hiljattain määritetty, mutta fysiologisten tai biokemiallisten toimintojen määrittäminen geeneille on viivästynyt huomattavasti. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) on puuttunut tähän ongelmaan perustamalla funktionaalisen genomiikan keskuksia, jotka ovat erikoistuneet kehittämään korkean läpimenon menetelmiä geenien toimintojen määrittämiseksi. Nämä keskukset edellyttävät laajapohjaisia ja yhteistoiminnallisia tutkimusohjelmia, joilla tuotetaan ja yhdistetään erilaisia tietoja, jotta mikrobien patogeneesistä saataisiin kattava käsitys. Suuren läpimenon funktionaalinen genomiikka voi johtaa uusiin terapeuttisiin lääkkeisiin ja parempaan ymmärrykseen seuraavan sukupolven uusista patogeeneistä määrittelemällä nopeasti uusia yleisiä mekanismeja, joiden avulla organismit aiheuttavat tauteja ja lisääntyvät isäntäkudoksissa, ja helpottamalla funktionaalisen tiedon saantia tiedeyhteisölle.

**Tulos**

Seuraavan sukupolven mikrobigenomien funktionaalinen läpikäyntiannotointi (High-Throughput)

**Esimerkki 1.4705**

a b s t r a c t 3,5-vuotias kissa otettiin Melbournen yliopiston eläinlääketieteelliseen opetussairaalaan kroonisen oksentelun vuoksi. Vatsan ultraäänitutkimuksessa havaittiin fokaalinen, ympärysmittainen paksunnos pohjukaissuolen seinämässä, joka ulottui pyloruksesta aboraalisesti 3 cm:n matkalle, sekä suurentunut mahalaukun imusolmuke. Suoliston massasta ja imusolmukkeesta otettujen ohutneulanäytteiden sytologia paljasti eosinofiilisen tulehduksellisen infiltraatin ja lukuisia solunulkoisia, septisiä, akuutin kulmikkaasti haarautuvia, sienityyppisiä sienihyfejä. Joillakin hyfeillä oli pallomaiset päät sekä pyöreitä tai soikeita blastosporeita ja itiöputkia. Candida albicans -bakteeri viljeltiin pohjukaissuolen massan kirurgisesta biopsiasta. Isännän taustalla olevia immuunipuutoksia ei todettu. Hiertävän vierasesineen epäiltiin aiheuttaneen suolen limakalvovaurion, joka johti suoliston kandidiaasiin. Kissaa hoidettiin lyhyellä oraalisella itrakonatsolihoidolla, ja kaikki kliiniset oireet hävisivät.

**Tulos**

Candida albicansin aiheuttama ruoansulatuskanavan granulooma immunokompetentilla kissalla.

**Esimerkki 1.4706**

King Abdulaziz Cardiac Center -Riyadhissa, Saudi-Arabiassa, sijaitseva aikuisten sydänkirurgian kriittisen hoidon osasto perustettiin vuonna 2011 vastaamaan sydänkirurgisten ja aikuisten kardiologisten potilaiden kriittisen hoidon tarpeisiin, jotka ylittivät heidän erikoisalojensa rajat. Osasto tarjoaa palvelujaan kahdessa puoliksi suljetussa tehohoitoyksikössä, joissa on 17 vuodeosastoa tason 3 hoitoa varten. Tässä lyhyessä raportissa esitellään tämän suhteellisen uuden alaerikoisalan käsite ja perusteet sekä sen organisointi keskuksessamme.

**Tulos**

King Abdulaziz Medical City, Ministry of National Guard-Health Affairs, PO BOX 22490, Riyadh 11426, Saudi-Arabian kuningaskunta 2 King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences, Riyadh, Saudi-Arabian kuningaskunta 3 Kliinisen farmasian osasto, farmaseuttinen hoito, King Abdulaziz Medical City, Ministry of National Guard

**Esimerkki 1.4707**

Graafinen tiivistelmä Keskeistä d Nuorella, toimivalla de novo -proteiinilla Bsc4 on alkeellinen kyky taittua d Bsc4 muodostaa kompakteja oligomeereja, joilla on korkea b-arkkipitoisuus ja hydrofobinen ydin d Bsc4:llä ei ole spesifistä kvaternaarista tilaa ja se sitoo väriaineita, jotka viittaavat amyloidi-oligomeereihin d Nuorilla de novo -proteiineilla voi olla jonkin verran rakenteellista järjestystä ja natiivin kaltaisia ominaisuuksia Lyhyesti Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että uusia proteiineja koodaavia geenejä voi syntyä "de novo" ei-koodaavasta DNA:sta. Näiden geenien koodaamien aivan uusien proteiinien ominaisuudet tunnetaan edelleen huonosti. Tässä Bungard et al. osoittavat, että hyvin nuori de novo -proteiini hiivasta taittuu osittain järjestetyksi kolmiulotteiseksi rakenteeksi. Proteiineja koodaavien geenien de novo -evoluutio ei-koodaavasta DNA:sta on nousemassa molekyyli-innovaatioiden lähteeksi biologiassa. Satunnaisten sekvenssikirjastojen tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että nuoret de novo -proteiinit eivät taitu kompakteiksi, spesifisiksi rakenteiksi, jotka ovat tyypillisiä natiiveille pallomaisille proteiineille. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että Bsc4, toimiva, luonnollinen de novo -proteiini, jota koodaa geeni, joka on hiljattain kehittynyt S. cerevisiae -hiivan ei-koodaavasta DNA:sta, taittuu osittain spesifiseen kolmiulotteiseen rakenteeseen. Bsc4 muodostaa liukoisia, kompakteja oligomeerejä, joilla on korkea b-levypitoisuus ja hydrofobinen ydin, ja se käy läpi yhteistoiminnallista, palautuvaa denaturoitumista. Bsc4:llä ei kuitenkaan ole spesifistä kvaternääristä tilaa, vaan se esiintyy sen sijaan jatkuvana oligomeerikokojakaumana, ja se sitoo väriaineita, jotka viittaavat amyloidi-oligomeereihin tai sulaneisiin palloihin. Natiivin kaltaisten ja ei-natiivin kaltaisten ominaisuuksien yhdistelmä viittaa alkeelliseen poimuun, joka voisi mahdollisesti toimia toiminnallisena välituotteena uusien de novo -foldattujen proteiinien synnyssä.

**Tulos**

Luonnollisen de novo kehittyneen proteiinin taittuvuus Artikkeli Luonnollisen de novo kehittyneen proteiinin taittuvuus

**Esimerkki 1.4708**

Heikennetty tuhkarokkovirus (MV) on yksi tehokkaimmista ja turvallisimmista saatavilla olevista rokotteista, mikä tekee siitä houkuttelevan tartuntatautien ehkäisyyn tarkoitetun vektoriehdokkaan. Heikennetty MV on saanut kyvyn käyttää komplementin säätelijää CD46:ta tärkeimpänä reseptorina viruksen pääsyn ja solujen välisen fuusion välittämiseen. Siksi heikennetyt MV-kannat infektoivat ja tuhoavat mieluiten monenlaisia syöpäsoluja, mikä tekee niistä myös houkuttelevia onkolyyttisiä vektoreita. Rekombinantti-MV-vektorin käytössä on noudatettava erilaisia sääntelyvaatimuksia, jotka liittyvät erityisesti ihmisten terveydelle ja ympäristölle mahdollisesti aiheutuvien riskien arviointiin. Tässä artikkelissa tuodaan esiin rokottamiseen ja viroterapiaan käytettävien MV- ja rekombinanttisten MV-vektoreiden tärkeimmät ominaisuudet ja käsitellään näitä ominaisuuksia bioturvallisuuden näkökulmasta.

**Tulos**

Viroterapiassa ja rokotuksissa käytettävien heikennettyjen tuhkarokkovirusvektoreiden bioturvallisuuteen liittyvät näkökohdat

**Esimerkki 1.4709**

Hengitystievirusinfektioiden vastustuskykyä säätelevät monimutkaiset biologiset verkostot, jotka vaikuttavat taudin etenemiseen ja patogeneesiin. Systeemibiologia tarjoaa mahdollisuuden tutkia ja ymmärtää näitä monitahoisia vuorovaikutuksia useiden biologisten parametrien integroinnin ja mallintamisen avulla. Tässä katsauksessa kuvataan uusia ja tarkennettuja systeemipohjaisia lähestymistapoja, joita on käytetty mallintamaan, tunnistamaan ja validoimaan uusia kohteita monimutkaisissa verkostoissa influenssa- ja koronavirusinfektion jälkeen. Lisäksi ehdotamme laajentamis- ja laajentamismahdollisuuksia, jotka voivat mullistaa ymmärryksemme tartuntatautiprosesseista. Yhdessä toivomme voivamme tarjota ikkunan systeemibiologian tarjoamiin ainutlaatuisiin ja laajoihin mahdollisuuksiin ymmärtää monimutkaisia tautiprosesseja tartuntatautien yhteydessä. analyysin ja mallin tarkentamisen avulla, mikä korostaa systeemibiologian tarkoittamia iteratiivisia syklejä. Tällä tavoin systeemibiologian paradigma edistää monimutkaisten järjestelmien ymmärtämistä tunnistamalla uusia, tärkeitä komponentteja. Lähestymistapa ei ole täysin kritiikitön. Systeemibiologian epäilijät kritisoivat sen korkeita kustannuksia, hidasta tahtia ja kuvailevia tuloksia (2). Vaikka nämä syytökset heijastavat minkä tahansa uuden alan alkuvaiheen kehitystä, valitukset eivät ole systeemibiologiaan kohdistuvan pettymyksen perimmäinen syy. Pikemminkin systeemibiologian allekirjoittajat korostivat liikaa myös reduktionistisen tieteen rajoituksia ja sitä, että edistys on ollut vähäistä syövän, ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) infektion ja diabeteksen kompleksisten sairauksien hoidossa (9). Systeemibiologiaa julistettiin näiden lähestymistapojen evoluutioksi ja korvaajaksi, joka tarjoaa uusia oivalluksia hypoteesineutraalien ja löydöksiin perustuvien lähestymistapojen avulla (4). Systeemibiologiaan on kuitenkin liittynyt myös vastoinkäymisiä ja haasteita, ja sitä on kritisoitu sen riippuvuudesta reduktionistisiin lähestymistapoihin validoinnissa, hypoteesilähtöisen suunnan puutteesta ja siitä, että koko pyrkimys on kalastusretki, jonka saalis on rajallinen ja epäspesifinen (9). Tämä ristiriita korostaa systeemibiologian suurta ironiaa: lähestymistapa, jonka tarkoituksena on integroida biologista tietoa, on menestyksekkäästi jakanut tieteenalan.

**Tulos**

Järjestelmän virheet

**Esimerkki 1.4710**

Bluetongue-virus (BTV) on arbovirus, jota verta syövät sääsket levittävät laajalle alueelle luonnonvaraisiin ja kotieläiminä pidettäviin märehtijöihin. Tässä raportissa osoitimme, että BTV pystyy virulenssiviruksen 28 ei-rakenteellisen proteiinin NS3 (BTV-NS3) kautta aktivoimaan MAPK/ERK-reittiä. Vastauksena kasvutekijöihin MAPK/ERK-reitti aktivoi solujen selviytymistä, erilaistumista, 30 lisääntymistä ja proteiinien translaatiota, mutta se voi myös johtaa useiden tulehdussytokiinien tuotantoon 31 . Yhdistämällä BTV-NS3:n immunoprecipitaatio ja massaspektrometria-analyysi 32 sekä BTV-infektoiduista että NS3-transfektoiduista soluista tunnistimme seriini/treoniiniproteiinikinaasi B-Rafin (BRAF), joka on tärkeä MAPK/ERK-reitin toimija, BTV-NS3:n uudeksi soluvälitteiseksi vuorovaikuttajaksi 34. BTV-NS3:n vuorovaikuttajaksi on tunnistettu BTV-NS3. BRAF:n vaimentaminen johti MAPK/ERK-aktivoitumisen merkittävään vähenemiseen 35 BTV:n vaikutuksesta, mikä tukee mallia, jossa BTV-NS3 on vuorovaikutuksessa BRAF:n kanssa aktivoidakseen tämän 36 signaalikaskadin. Lisäksi BTV-NS3:n luontainen kyky sitoutua BRAF:iin ja aktivoida 37 MAPK/ERK-reitti on konservoitunut useissa eri serotyypeissä/kannoissa, mutta se näyttää olevan 38 spesifinen BTV:lle verrattuna muihin Orbivirus-suvun jäseniin. MAPK/ERK 39 -reitin estäminen U0126:lla vähensi virustittereitä, mikä viittaa siihen, että BTV manipuloi tätä reittiä omaa 40 lisääntymistään varten. Näin ollen BTV-NS3:n MAPK/ERK-reitin aktivointi voisi 41 hyödyttää BTV:n replikaatiota edistämällä sen omaa virusproteiinisynteesiä, mutta se voisi myös selittää 42 haitallisen tulehduksen, johon liittyy kudosvaurioita, kuten on jo havaittu vakavissa 43 BT-taudin tapauksissa. Kaiken kaikkiaan tietomme tarjoavat molekyylimekanismeja, joilla selitetään BTV-44 NS3:n rooli virulenssitekijänä ja patogeneesin määrittäjänä. 45 kirjoittaja/tekijä. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty. Bluetongue-virus (BTV) on vastuussa ei-tarttuvasta niveljalkaisten levittämästä taudista 48 Bluetongue-tauti (BT), joka tarttuu märehtijöihin verta syövien kääpien välityksellä. Vaikka BTV:tä 49 on tutkittu laajasti, meillä on edelleen vain vähän tietoa BTV:n virulenssin 50 molekyylitekijöistä. Tässä raportissa havaitsimme, että virulenssiproteiini NS3 on vuorovaikutuksessa BRAF:n kanssa, joka on 51 MAPK/ERK-reitin keskeinen komponentti. Vastauksena kasvutekijöihin tämä reitti 52 edistää solujen eloonjäämistä, lisää proteiinien translaatiota, mutta edistää myös 53 tulehdussytokiinien tuotantoa. Osoitimme, että BTV-NS3 tehostaa MAPK/ERK-reittiä ja 54 tämä aktivoituminen on BRAF-riippuvainen. Tuloksemme osoittavat molekyylitasolla, miten 55 yksittäinen virulenssitekijä on kehittynyt kohdistamaan solutoiminnon viruksen lisääntymisen varmistamiseksi. 56 Toisaalta löydöksemme voisivat myös selittää haitallisen tulehduksen, johon liittyy 57 kudosvaurioita, kuten on jo havaittu vakavissa BT-tautitapauksissa. 58 kirjoittaja/tekijä. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Bluetongue-viruksen NS3-proteiinin uusi tehtävä MAPK/ERK-signalointireitin säätelyssä 2 3

**Esimerkki 1.4711**

Kotieläinten ja ihmisten uudet ja uudelleen ilmenevät virustautitapaukset ovat lisääntyneet voimakkaasti viime vuosina. On tärkeää, että monet näistä viruksista, kuten influenssa, Hendra, Nipah ja corona, ovat zoonoottisesti merkittäviä. Useat kotieläinten virustaudit, kuten bluetongue-tauti, peste des petits ruminants, kamelirokko, hevosen tarttuva anemia, kanan anemia ja lampaiden pahanlaatuinen katarraalinen kuumetauti, ovat ylittämässä perinteiset rajansa. Uusien virusten serotyyppien ja muunnosmuotojen ilmaantuminen, kuten sinikieliviruksen, lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen ja Newcastlen tautiviruksen tapauksessa, lisää monimutkaisuutta. Uusien ja uudelleen ilmenevien virustautien lisääntynyt esiintyvyys voi johtua useista tekijöistä, kuten metsäkadosta sekä karjan ja ihmisten suorien kontaktien lisääntymisestä luonnonvaraisten eläinten ja lintujen kanssa. Tässä Indian Journal of Virology -lehden erikoisnumerossa keskitytään edellä mainittujen tautien eri näkökohtiin: virusten eristämiseen ja karakterisointiin, epidemiologiaan, patogeneesiin, diagnoosiin, ennaltaehkäisyyn ja rokotteiden kehittämiseen.

**Tulos**

Karjan uudet virustaudit kehitysmaissa

**Esimerkki 1.4712**

Taustaa. Hengitysteiden synktioviruksen (RSV) kuormituksen ja lasten kliinisten tulosten välinen yhteys on vielä määrittelemättä. Useimmissa tutkimuksissa viruskuormitusta (VL) arvioitiin sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla ja yhdellä ajankohdalla. Tutkimme VL:ien ja taudin vakavuuden välistä yhteyttä sekä avohoitopotilailla että sairaalahoidossa olevilla potilailla, joilla oli RSV-infektio. Menetelmät. Tutkimukseen osallistui aiemmin terveitä lapsia, joilla oli RSV-infektio. Taudin vaikeusaste määriteltiin hoitotason (avohoito vs. osastohoito vs. lasten teho-osasto [PICU]) ja kliinisen taudin vaikeusasteen (CDSS) mukaan. Nenänielun VL:t polymeraasiketjureaktiolla ja CDSS mitattiin ilmoittautumisen yhteydessä ja päivittäin sairaalahoidossa. VL:n hajoamista taudin vaikeusasteen mukaan analysoitiin lineaarisella sekamallinnuksella. Tulokset. Helmikuun 2015 ja maaliskuun 2017 välisenä aikana rekisteröimme 150 imeväistä: 39 avohoitopotilasta ja 111 laitoshoidossa olevaa potilasta. VL-arvot olivat korkeammat avohoidossa olevilla potilailla kuin iältään vastaavilla sairaalahoidossa olevilla potilailla. Sairaalapotilaiden keskuudessa alkuvaiheen VL-arvot olivat vertailukelpoisia osasto- ja PICU-potilailla, ja ne edelsivät CDSS-huippua. Kuitenkin sen jälkeen, kun steroidihoitoa saaneet lapset jätettiin pois, osastohoitoon joutuneilla lapsilla oli korkeampi VL-arvo kuin PICU-hoitoa tarvitsevilla lapsilla (P < .001). Dynaamiset analyysit osoittivat, että VL:n lasku viivästyi PICU-potilailla, erityisesti niillä, joita hoidettiin steroideilla. Päätelmät. Korkeammat VL-pitoisuudet esittelyhetkellä ja nopeampi ja johdonmukainen VL-pitoisuuden lasku liittyivät molemmat vähemmän vakavaan RSV-tautiin lapsilla.

**Tulos**

The Journal of Infectious Diseases Viruskuorman dynamiikka ja taudin kliininen vaikeusaste hengitystieoireyhtymävirusinfektiota sairastavilla imeväisillä.

**Esimerkki 1.4713**

Kokoveren tai perifeerisen veren mononukleaaristen solujen (PBMC) immuunisolujen geeniekspression tutkiminen polyinosiini:polysytidyylihappo (poly I:C) -stimulaation vaikutuksesta on arvokasta organismin immuunivasteen ymmärtämiseksi RNA-viruksille. Kvantitatiivinen reaaliaikainen PCR (qRT-PCR) on vakiomenetelmä geeniekspressiotutkimusten kvantifiointiin. qRT-PCR-tietojen luotettavuus riippuu kuitenkin ratkaisevasti referenssigeenien asianmukaisesta valinnasta. Tutkimuksessa arvioimme systemaattisesti kahden eri analyysiohjelman, geNorm ja NormFinder, avulla kuuden referenssigeeniehdokkaan (GAPDH, ACTB, B2M, RPL4, TBP ja PPIA) geeniekspression stabiilisuutta kokoveri- ja PBMC-näytteissä poly I:C-stimulaation kanssa tai ilman. Yleisesti ottaen kuuden ehdokasgeenin ilmentymisen stabiilisuuden suuntaus oli samanlainen kokoveri- ja PBMC-näytteissä, mutta ne ilmentyivät vakaammin kokoveressä kuin PBMC:ssä. geNorm luokitteli B2M:n ja PPIA:n parhaaksi yhdistelmäksi geenien ilmentymisen normalisoimiseksi, kun taas NormFinderin mukaan TBP luokiteltiin vakaimmaksi referenssigeeniksi, jonka jälkeen tulivat B2M ja PPIA. Ottaen kokonaisvaltaisesti huomioon näiden kahden ohjelman tulokset suosittelimme kolmen geenin, TBP:n, PPIA:n ja B2M:n, geometrisen keskiarvon käyttämistä kokoveren ja PBMC:n geeniekspression normalisoimiseksi poly I:C-stimulaatiolla. Tutkimuksemme on ensimmäinen yksityiskohtainen selvitys geeniekspression vakaudesta kokoveressä ja PBMC:ssä poly I:C-stimulaatiolla tai ilman sitä, ja sen pitäisi olla hyödyllinen tutkittaessa molekyylimekanismia, joka liittyy sian kokoveressä ja PBMC:ssä vasteena poly I:C-stimulaatiolle. (

**Tulos**

Vertailugeenien valinta geeniekspressiotutkimuksia varten sian kokoveressä ja perifeerisen veren mononukleaarisoluissa polyinosiinihappo:polysytidyylihappo -stimulaatiossa

**Esimerkki 1.4714**

Niiden tekijöiden määrittäminen, jotka vaikuttavat loisten siirtymiseen isäntien välillä, on tärkeää, jotta eläinten loisten valvontaa voidaan suunnata ennen kuin ne menestyksekkäästi ilmaantuvat ihmisiin ja jotta zoonoosien torjunta- ja hallintaohjelmien tehokkuutta voidaan lisätä. Tässä esitetään katsaus viimeaikaisiin edistysaskeliin loisten yhteiskäytön, luonnonvaraisten eläinten ekologian ja epidemiologian tutkimuksessa, joita voitaisiin laajentaa ja sisällyttää useiden isäntien tartuntatautien ennakoiviin valvontakehyksiin. Nämä menetelmät kuvastavat uusia monitieteisiä tekniikoita, jotka ovat lupaavia tulevaisuuden zoonoosiloisien ja nykyisten zoonoosien tuntemattomien reservoaarien tunnistamisessa, strategioissa, joilla voidaan vähentää loisten esiintyvyyttä ja siirtymistä isäntien keskuudessa, sekä tartuntatautien aiheuttaman taakan vähentämisessä.

**Tulos**

Loisten yhteiskäytön tutkiminen zoonoosien seurantaa varten

**Esimerkki 1.4715**

Taustaa: Se aiheuttaa trakeaalisia vaurioita ja vaikuttaa myös sukuelimiin ja aiheuttaa vuosittain suuria taloudellisia tappioita siipikarjateollisuudelle. Tämä johtuu sekä kuolleisuudesta (joko suoraan IBV:n itsensä aiheuttamasta tai myöhemmästä bakteeri-infektiosta johtuvasta) että munantuotannon menetyksistä. Virusta on vaikea torjua rokottamalla, joten on etsittävä uusia menetelmiä taudin vaikutusten hillitsemiseksi. Pyrimme tässä tutkimuksessa tunnistamaan geenejä, jotka antavat vastustuskyvyn tälle koronavirukselle, mikä voisi auttaa valikoivissa jalostusohjelmissa, joilla kasvatetaan kanoja, jotka eivät kärsi tämän taudin vaikutuksista. Menetelmät: Koko genomin geeniekspressiomikrosiruja käytettiin analysoimaan geeniekspressioeroja, joita esiintyy lintujen tartuttaessa tarttuvaan keuhkoputkentulehdusvirukseen (IBV). Kontrolli- ja tartunnan saaneista linnuista peräisin olevaa henkitorvikudosta tutkittiin 2, 3 ja 4 päivää tartunnan jälkeen linnuilla, joiden tiedettiin olevan joko alttiita tai vastustuskykyisiä virukselle. Isännän synnynnäistä immuunivastetta arvioitiin näiden kolmen päivän aikana ja tutkittiin herkkien ja resistenttien linjojen välisiä eroja. Tulokset: Määritettiin geenit ja biologiset reitit, jotka osallistuvat isännän varhaiseen vasteeseen IBV-infektiolle, ja tunnistettiin geeniekspressioeroja herkkien ja resistenttien lintujen välillä. Mahdolliset IBV:n vastustuskyvyn ehdokasgeenit on tuotu esiin. Päätelmät: Analysoidaan isännän varhaista vastetta IBV:lle ja tunnistetaan mahdollisia taudinkestävyyden ehdokasgeenejä. Näitä oletettuja resistenssigeenejä voidaan käyttää tulevien geneettisten ja toiminnallisten tutkimusten kohteina, jotta voidaan osoittaa syy-yhteys IBV:n vastustuskykyyn.

**Tulos**

Varhainen immuunivaste kanojen infektioperäisen keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) tartunnalle alttiilla ja vastustuskykyisillä linnuilla.

**Esimerkki 1.4716**

Taustaa: Hengitystieinfektiot ovat tärkeä tekijä, joka vaikuttaa sikojen tuotannon kannattavuuteen. Sikainfluenssavirus (SIV) voi altistaa sekundaaritartunnalle. Haemophilus parasuis (Hps) voi olla ensisijainen patogeeni tai liittyä muihin patogeeneihin, kuten SIV:ään. Toistaiseksi tiedetään vain vähän SIV:n ja Hps:n samanaikaisen tartunnan vaikutuksesta taudin vakavuuteen ja tulehdusvasteeseen sekä Hps:n roolista keuhkokuumeen induktiossa ilman muita hengitystiepatogeeneja. Tutkimuksessa selvitimme SIV:n ja Hps:n yhteisinfektion vaikutusta kliiniseen taudinkulkuun, tulehdusvasteeseen, taudinaiheuttajien irtoamiseen ja kuormitukseen eri ajankohtina intranasaalisen inokulaation jälkeen. Sytokiinien paikallisen pitoisuuden ja taudin vakavuuden sekä seerumin akuutin faasin proteiinien (APP) pitoisuuden välistä korrelaatiota tutkittiin myös. Tulokset: Kaikilla yhdessä tartunnan saaneilla sioilla oli kuumetta, kun taas yksin rokotetuilla sioilla kuumetta havaittiin vain osalla eläimistä. Ruumiinavauksessa havaittiin keuhkovaurioita kaikissa SIV-rokotetuissa ja yhdessä rokotetuissa sioissa, kun taas Hps-yksittäin rokotetuissa eläimissä vain yhdessä 11:stä sioista havaittiin karkeita keuhkovaurioita. SIV:n irtoaminen oli suurinta yhdessä rokotetuilla sioilla. Hps-yksinkertaisesti rokotettujen ja yhdessä rokotettujen ryhmien välillä ei ollut eroja Hps:n irtoamisen suhteen. Hps-tiitterin merkittävää nousua keuhkoissa havaittiin vain yhdessä rokotetussa ryhmässä. Kaikki APP-arvot kasvoivat yhteisinfektion jälkeen. Yksittäin rokotetuilla eläimillä havaittiin APP-vasteen erilainen kinetiikka. Sytokiinien pitoisuudet keuhkoissa indusoituivat eniten SIV + Hps -sioilla apikaalisessa ja keskimmäisessä lohkossa. Nämä tulokset korreloivat hyvin karkean keuhkovaurion lokalisoinnin kanssa. Päätelmät: Tulokset osoittivat, että SIV lisäsi keuhkovaurioiden vakavuutta ja helpotti Hps:n (PIWetHps192/ 2015) lisääntymistä sikojen keuhkoissa. Lisäksi Hps vaikutti SIV:n nenän kautta tapahtuvaan irtoamiseen. Hps:n ja SIV:n lisääntynyt replikaatio yhdessä voimakkaamman systeemisen ja paikallisen tulehdusreaktion kanssa vaikuttivat vakavampiin kliinisiin oireisiin ja voimakkaampaan, aikaisempaan immuunivasteeseen yhdessä rokotetuissa eläimissä. Vahvistimme aiemmat todisteet siitä, että yksittäinen Hps-infektio ei aiheuta merkittäviä keuhkovaurioita, mutta on pidettävä mielessä, että muut Hps-kannat voivat aiheuttaa erilaisia vaurioita kuin tässä tutkimuksessa raportoidut.

**Tulos**

Yhteisinfektio moduloi sikojen H1N1-influenssaviruksen ja Haemophilus parasuis -infektioiden tulehdusreaktioita, kliinistä tulosta ja taudinaiheuttajakuormaa.

**Esimerkki 1.4717**

Influenssavirusinfektio on ihmisillä yleinen sairaus. Hemagglutiniinin vasta-aineiden on osoitettu ehkäisevän tartuntaa, ja siksi hemagglutiniini on nykyisten rokotteiden tärkein ainesosa. M2:n erittäin konservoitunutta solunulkoista domeenia vastaan suunnattujen vasta-aineiden on myös osoitettu välittävän suojaa influenssa A -infektiota vastaan eri eläinmalleissa. Aktiivista rokottamista pidetään yleisesti parhaana lähestymistapana virustautien torjuntaan. Passiivinen immunisaatio on kuitenkin houkutteleva vaihtoehto erityisesti akuutisti altistuneille tai immuunipuutteisille henkilöille, pikkulapsille ja vanhuksille. Kuvasimme hiljattain uudenlaisen menetelmän ihmisen luonnollisten vasta-aineiden nopeaan eristämiseen nisäkässolujen näytöllä. Tässä käytimme tätä menetelmää eristääksemme ihmisen monoklonaalisia vasta-aineita, jotka on suunnattu influenssa A:n M2-proteiinin erittäin konservoitunutta solunulkoista domeenia vastaan. Tunnistetut vasta-aineet sitoivat M2-peptidiä suurella affiniteetilla, tunnistivat natiivin solupinnalla ilmentyvän M2:n ja suojasivat hiiriä tappavalta influenssaviruksen aiheuttamalta haasteelta. Lisäksi terapeuttinen hoito jopa 2 päivää tartunnan jälkeen oli tehokasta, mikä viittaa siihen, että M2-spesifisillä monoklonaaleilla on suuri potentiaali immunoterapeuttisina aineina influenssatartuntaa vastaan.

**Tulos**

Virology Journal Influenssa A:n M2-proteiinia vastaan suunnattujen täysin inhimillisten monoklonaalisten vasta-aineiden profylaktinen ja terapeuttinen aktiivisuus.

**Esimerkki 1.4718**

Interferoni-indusoituva proteiinikinaasi PKR on olennainen osa synnynnäistä immuniteettia. Se aktivoituu pitkien dsRNA-jaksojen vaikutuksesta ja muodostaa isännän ensimmäisen puolustuslinjan patogeenejä vastaan estämällä translaation käynnistymisen infektoituneessa solussa. Monet solu- ja virustranskriptiot sisältävät nukleosidimodifikaatioita ja/tai tertiäärirakennetta, jotka voivat vaikuttaa PKR:n aktivoitumiseen. Olemme aiemmin osoittaneet, että 59-loppuinen trifosfaatti - joka on tiettyjen virus- ja bakteeritranskriptien tunnusmerkki - antaa suhteellisen jäsentymättömille malli-RNA-transkripteille kyvyn aktivoida PKR:ää translaation estämiseksi, ja että tämä aktivoituminen kumoutuu tietyillä solun RNA:ssa esiintyvillä modifikaatioilla. Ymmärtääksemme natiivin RNA:n tertiäärirakenteen ja nukleosidimodifikaatioiden biologisia vaikutuksia PKR:n aktivoitumiseen tutkimme tässä voimakkaasti modifioituja solun tRNA:ita ja modifioimattomia tai kevyesti modifioituja mitokondriaalisia tRNA:ita (mt-tRNA). Havaitsemme, että sekä hiivan tRNA Phe:n T7-transkripti että natiivisti uutettu naudan maksan mt-tRNA aktivoivat PKR:n in vitro, kun taas natiivit E. coli-, naudan maksa-, hiiva- ja vehnä-tRNA Phe eivät aktivoi PKR:ää, kuten eivät myöskään erilaiset emäs- tai sokerimodifioidut T7-transkriptit. Näitä tuloksia tukee myös PKR:n aktivoituminen natiivisti taitetun T7-transkriptin tRNA Phe:n toimesta in vivo, mikä tukee tRNA-modifikaation merkitystä PKR:n aktivoitumisen estämisessä soluissa. Tutkimme myös PKR:n aktivoitumista mt-tRNA Leu:n patogeenisen mt-tRNA:n A14G-mutantin T7-transkriptin avulla, jonka tiedetään dimeroituvan, ja havaitsimme, että väärin taitettu dimeerinen muoto aktivoi PKR:n in vitro, kun taas monomeerinen muoto ei. Kaiken kaikkiaan tässä esitetyt in vitro- ja in vivo -löydökset osoittavat, että tRNA:lla on luontainen kyky aktivoida PKR:ää ja että nukleosidimodifikaatiot ja natiivin RNA:n tertiäärinen taittuminen voivat ainakin osittain estää tällaisen aktivoitumisen, mikä auttaa erottamaan itse- ja ei-itse tRNA:t toisistaan synnynnäisessä immuniteetissa.

**Tulos**

Natiivinen tertiäärirakenne ja nukleosidimodifikaatiot tukahduttavat tRNA:n luontaisen kyvyn aktivoida synnynnäisen immuunijärjestelmän anturi PKR:ää

**Esimerkki 1.4719**

Tartuntatautiepidemiat, kuten SARS, H1N1 ja MERS, uhkaavat kansanterveyttä erityisesti suurissa kaupungeissa, kuten Hongkongissa. Rakensimme ihmisen käyttäytymisen integroidun hierarkkisen (HiHi) mallin, joka perustuu SIR-malliin (Susceptible, Infectious, and Recovered), Wells-Riley-yhtälöön ja väestön liikkumiseen ottaen huomioon sekä alueelliset että ajalliset ulottuvuudet. Mallissa otetaan huomioon yli 7 miljoonaa ihmistä, 3 miljoonaa sisäympäristöä ja 2566 julkisen liikenteen reittiä Hongkongissa. Esimerkkinä tutkitaan isorokkoa, joka voi levitä ilmateitse. Simulointi perustuu ihmisten päivittäisiin työmatkoihin ja ihmisten käyttäytymiseen sisätiloissa, jotka tiivistettiin matemaattisten mallien avulla. Havaitsimme, että 59,6 %, 18,1 % ja 13,4 % potilaista saa tartunnan kodeissaan, toimistoissaan ja kouluissaan. Jos sekä työnseisaus- että koulujen sulkemistoimenpiteet toteutetaan, kun tartunnan saaneiden ihmisten määrä on yli 1000, tartuntatauti saadaan tehokkaasti hallintaan 2 kuukauden kuluttua. Tartunnan saaneiden ihmisten huippumäärä vähenee 25 prosenttia verrattuna siihen, että mitään toimia ei toteuteta, ja tartuntahuippu myöhästyy noin 40 päivää, jos 90 prosenttia tartunnan saaneista ihmisistä menee sairaalaan tartunta-aikana. Kun sisäilman ilmanvaihtoasteet nousevat viisinkertaisiksi oletusarvoihin verrattuna, isorokko saadaan luonnollisesti kuriin. Kowloonin ja Hongkongin saaren pohjoisosan asukkailla on suuri riski saada tartunta ilmateitse tarttuvista taudeista. HiHi-mallimme lyhentää tartuntamäärien laskenta-aikaa hyväksyttävälle tasolle säilyttäen samalla tarkkuuden.

**Tulos**

Ihmisten käyttäytymiseen integroitu hierarkkinen malli tautien leviämisestä ilmateitse suurkaupungissa.

**Esimerkki 1.4720**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektiot (MERS-CoV) ovat edelleen vakava uusi kansainvälinen tautiongelma, jossa on yli 1000 tapausta ja merkittävä taudinpurkaus Lähi-idän alueen ulkopuolella. Vaikka hypoteesi, jonka mukaan dromedaarikamelit ovat todennäköinen pääasiallinen MERS-CoV-infektion lähde ihmisissä, on saamassa yhä enemmän hyväksyntää, arvelut alkuperäisestä luonnollisesta reservoari-isännästä (isännistä) ja erityisesti lepakoiden roolista viruksen ilmaantumisessa jatkuvat. Dromedaarikamelit tuotiin Australiaan pääasiassa vuosina 1880-1907, ja niistä on sittemmin muodostunut suuri villiintynyt populaatio, joka asustaa laajoilla alueilla mantereella. Tässä raportoidaan, että kohdennetun seurantatutkimuksen aikana ei löytynyt serologista näyttöä MERS-CoV:n esiintymisestä Australian populaation kameleissa. Tämä havainto herättää erilaisia hypoteeseja MERS-CoV:n ilmaantumisen ja leviämisen ajoituksesta Afrikan ja Aasian kamelipopulaatioissa, jotka voidaan osittain ratkaista testaamalla seerumeita kameleilta alkuperäiseltä lähdealueelta, joka oli mielestämme pääasiassa Luoteis-Pakistan. Lisäksi tunnistamme lepakkoeläinlajit, jotka ovat päällekkäisiä (tai naapurissa) Australian kamelipopulaation levinneisyysalueen kanssa ja joilla on suurempi todennäköisyys kantaa MERS-CoV:n kanssa samaan sukulinjaan kuuluvia CoV-viruksia. Molemmat ehdotetut jatkotutkimukset ovat esimerkkejä "ennakoivasta seurannasta", joka on erityisen tärkeä käsite yhden terveydenhuollon lähestymistavassa uusiin zoonoottisiin tauteihin, joiden epidemiologia ja etiologia ovat monimutkaisia.

**Tulos**

MERS-CoV-vasta-aineiden puuttuminen Australian luonnonvaraisista kameleista: Vaikutukset taudinaiheuttajan alkuperään ja leviämiseen.

**Esimerkki 1.4721**

Tässä tutkimuksessa vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) pysyvyyttä havaittiin ulosteissa, virtsassa ja vedessä. Lisäksi tutkittiin SARS-CoV:n inaktivointia jätevedessä natriumhypokloriitilla ja klooridioksidilla. In vitro -kokeet osoittivat, että virus säilyi sairaaloiden jätevesissä, kotitalouksien jätevesissä ja kloorittomassa vesijohtovedessä vain 2 päivää, ulosteissa 3 päivää, PBS:ssä 14 päivää ja virtsassa 17 päivää 20 °C:ssa. 4 °C:ssa SARS-CoV säilyi kuitenkin 14 päivää jätevesissä ja vähintään 17 päivää ulosteissa tai virtsassa. SARS-CoV on herkempi desinfiointiaineille kuin Escherichia coli ja f 2 -faagi. Vapaan kloorin havaittiin inaktivoivan SARS-CoV:n paremmin kuin klooridioksidin. Vapaa kloorijäännös, joka on yli 0,5 mg/l kloorin osalta tai 2,19 mg/l klooridioksidin osalta jätevedessä, varmistaa SARS-CoV:n täydellisen inaktivaation, kun taas E. coli ja f 2 -faagi eivät inaktivoidu täysin.

**Tulos**

Tutkimus vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen vastustuskyvystä.

**Esimerkki 1.4722**

Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) on gammakoronavirus, joka aiheuttaa kanojen erittäin tarttuvan hengitystiesairauden. QX:n kaltainen kanta analysoitiin Illumina-sekvensoinnilla, ja koko viruksen genomin geneettistä vaihtelua tutkittiin alakonsensus-tasolla SNP-analyysillä (single nucleotide polymorphism). Ennustettiin kolmetoista avointa lukukehystä (ORF) järjestyksessä 5 0 -UTR-1a-1ab-S-3a-3b-E-M-4b-4c-5a-5b-N-6b-3 0 UTR. Missense: silent SNP:iden suhteelliset frekvenssit laskettiin, jotta saatiin vertailukelpoinen mitta vaihtelusta tietyissä geeneissä. Muuttuvimmat ORF:t olivat alenevassa järjestyksessä E, 3b, 5 0 UTR, N, 1a, S, 1ab, M, 4c, 5a, 6b. E- ja 3b-proteiinituotteilla on keskeinen rooli koronaviruksen virulenssissa, ja RNA:n laskostaminen osoitti, että 5 0 UTR:n mutaatiot eivät muuttaneet ennustettua sekundaarirakennetta. SNP:iden esiintymistiheys Spike (S) -proteiinin ORF:ssä 0,67 % oli alle genomisen keskiarvon 0,76 %. Vain kolme SNPS:ää tunnistettiin S1-alayksikössä, joista yksikään ei sijainnut hypervariaabelilla alueella (HVR) 1 tai HVR2. S2-alayksikkö oli huomattavasti vaihtelevampi, ja siinä oli 87 prosenttia koko S-proteiinissa havaituista polymorfismeista. S2-alayksikkö sisälsi myös aiemmin raportoimattoman multi-A-insertiokohdan ja neljän peräkkäisen mutatoituneen aminohapon jakson, joka sijoittui piikkiproteiinin varsialueelle. Mallipohjainen proteiinirakenteen mallintaminen tuotti ensimmäisen teoreettisen mallin IBV:n piikkimonomeerista. Kun otetaan huomioon alakonsensustasolla havaittu monimuotoisuuden puute, on kyseenalaistettu väite, jonka mukaan S1-alayksikön HVR:t ovat hyvin suvaitsevaisia geneettisen ajelehtimisen aiheuttamille aminohappomuutoksille.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehduksen koronaviruksen genominen ja yhden nukleotidin polymorfismianalyysi

**Esimerkki 1.4723**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen pääproteaasia (SARS-CoV M pro ) on ehdotettu ensisijaiseksi kohdehenkilöksi SARS-lääkkeiden kehittämiseksi. Olemme kloonanneet ja yliekspressoineet SARS-CoV:n M pro:n Escherichia coli -bakteerissa ja puhdistaneet rekombinantti M pro:n homogeeniseksi. Rekombinanttisen SARS-CoV M pro:n kineettiset parametrit karakterisoitiin korkean suorituskyvyn nestekromatografiaan perustuvalla määrityksellä ja jatkuvalla fluoresenssiin perustuvalla määrityksellä. Kaksi uutta pientä molekyyli-inhibiittoria SARS-CoV M pro:lle tunnistettiin korkean läpimenon seulonnalla käyttäen sisäisesti sammutettua fluorogeenistä substraattia. Tunnistettujen inhibiittoreiden K i -arvot ovat matalalla lM-alueella, ja niiden SARS-CoV:n vastainen aktiivisuus on vertailukelpoinen solupohjaisissa määrityksissä.

**Tulos**

SARS-CoV:n pääproteaasin karakterisointi ja biologisesti aktiivisten pienten molekyylien inhibiittoreiden tunnistaminen jatkuvalla fluoresenssiin perustuvalla määrityksellä.

**Esimerkki 1.4724**

Chikungunya-viruksella (CHIKV), Alphavirus-suku, Togaviridae-heimo, on noin 12 kb:n pituinen positiivisen kannan RNA-genomi. Tartunnan saaneissa soluissa genomi käännetään ei-rakenteelliseksi polyproteiiniksi P1234, joka on viruksen replikaasin inaktiivinen esiaste, joka aktivoituu ei-rakenteellisen proteaasin, nsP2:n, suorittamien pilkkomisten avulla. Olemme luonnehtineet CHIKV:n nsP2:ta sekä soluvapailla että solupohjaisilla määrityksillä. Ensinnäkin osoitamme, että CHIKV:n nsP2:n aktiivisen alueen Cys478-jäännös on välttämätön P1234-prosessoinnille. Toiseksi CHIKV:n nsP2:n substraattivaatimukset ovat melko samanlaiset kuin sukulaisen Semlikin metsäviruksen (SFV) nsP2:n. Kolmanneksi Ser482-jäännöksen, jonka on äskettäin raportoitu vaikuttavan nsP2:n proteaasiaktiivisuuteen, korvaamisella Ala-arvolla ei ole juuri mitään kielteistä vaikutusta CHIKV:n nsP2:n proteaasiaktiivisuuteen. Neljänneksi, Cys478:n muuttaminen Ala:ksi sekä Trp479:n muuttaminen Ala:ksi mutaatioissa nsP2:ssa poisti kokonaan RNA:n replikaation CHIKV:n ja SFV:n trans-replikaatiojärjestelmissä. Sitä vastoin trans-replikaasit, joissa Ser482-Ala-mutaatio oli mutaatio, olivat samanlaisia kuin villityyppiset vastineet. Viidenneksi, Cys478-Ala- ja Trp479-Ala-mutaatiot nsP2:ssa poistivat infektiivisen viruksen pelastamisen CHIKV:n RNA-transkripteistä, kun taas Ser482-Ala-mutaatiolla ei ollut vaikutusta. Näin ollen CHIKV:n nsP2 on kysteiiniproteaasi. Chikungunya-virus (CHIKV) kuuluu Alphavirus-sukuun (Togaviridae-suku). Sitä levittävät Aedes-hyttyset, ja se on aiheuttanut useita massiivisia taudinpurkauksia vuodesta 2004 lähtien 1 . CHIKV:llä on noin 12 kb:n pituinen positiivisjuosteinen RNA-genomi. Suuri 5′ avoin lukukehys (ORF), joka kattaa 2/3 viruksen genomista, käännetään suoraan viruksen genomisesta RNA:sta, ja se koodaa ei-rakenteellista (ns) polyproteiinia, jonka nimi on P1234. Toinen ORF koodaa viruksen rakenneproteiinien esiasteita, ja se käännetään erityisestä subgenomisesta RNA:sta, joka syntetisoidaan viruksen infektoimissa soluissa 2 . Kaikki virusspesifiset entsymaattiset toiminnot, joita tarvitaan viruksen RNA-synteesiin, ovat läsnä P1234:ssä ja sen pilkkoutumistuotteissa 3 . Vaikka pilkkomattomalla P1234:llä on useita entsymaattisia aktiviteetteja 4 , se ei kykene suorittamaan viruksen RNA:n replikaatiota havaittavissa olevilla tasoilla 5 . Jotta P1234:stä tulisi aktiivinen, se on ensin prosessoitava varhaiseksi replikaasiksi (P123-polyproteiini + nsP4). Tämä kompleksi voi periaatteessa suorittaa kaikki viruksen RNA-synteesin olennaiset vaiheet 6 . Alphavirusinfektion aikana varhainen replikaasi kuitenkin muuttuu kypsäksi (nsP1 + nsP2 + nsP3 + nsP4) 7 . Kaikki nämä pilkkomiset suorittaa proteaasi, joka sijaitsee nsP2:n C-terminaalissa 8-10, ja P1234:n prosessointia säädellään useilla tasoilla [11] [12] [13] [14] . nsP2:n proteaasiosa voidaan helposti puhdistaa aktiivisena rekombinanttiproteiinina 10,15 . Lisäksi nsP2:n proteaasiaktiivisuutta voidaan tutkia käyttämällä in vitro -translaatio- ja soluviljelymalleja 9,16 . Varhaiset tutkimukset osoittivat, että alfaviruksen nsP2 on samankaltainen kuin papaiinin kaltaiset proteaasit. Sindbis-viruksen (SINV) nsP2:n katalyyttistä dyadia edustavat Cys481- ja His558-jäännökset 8,17,18 ; nämä vastaavat CHIKV:n ja Semlikin metsäviruksen (SFV) nsP2:n Cys478:a ja His548:a. Näiden jäännösten mutaatio johtaa proteaasiaktiivisuuden täydelliseen häviämiseen 19 ja poistaa SINV-genomien infektiivisyyden 18 . P1234:n eri pilkkoutumiskohdat tunnistetaan eri tavoin. Erityisesti SFV:n nsP2 ei pysty pilkkomaan lyhyitä substraatteja, jotka edustavat nsP2:n ja nsP3:n välistä pilkkomiskohtaa (2/3-kohta). Tämä pilkkoutuminen edellyttää sekä nsP2:n natiivia N-terminaalia että pitkää substraattia, joka koostuu muutamasta P-puolen jäännöksestä, jota seuraa noin 165 nsP3:n N-terminaalista jäännöstä 12,15 . Venezuelan equine encephalitisviruksen (VEEV) 20 , SINV 21 ja CHIKV:n proteaasien 3D-rakenteet (Protein Data Bank -koodi 3TRK) paljastavat, että nsP2-proteaasi kuuluu MEROPS-klaaniin CN ja sisältää papaiinin kaltaisen proteaasin, joka on yhdistetty FtsJ:n kaltaisia metyylitransferaaseja muistuttavaan C-terminaaliseen domeeniin (MTL-domeeni) 20 . Myöhemmin suoritettu molekyylimallinnus paljasti katalyyttisen paikan ja S1′ -S4-alapaikkojen ominaisuudet 22 . nsP2-proteaasin peptidomimeettinen inhibiittori sitoutuu proteaasi- ja MTL-domeenien rajapintaan, mikä johtaa konformaatiomuutokseen, joka todennäköisesti auttaa joko amiinin tai Cys-tiolaatin poistumisryhmän poistumista katalyyttisen syklin aikana 23 ; luonnollisten substraattien sitoutumistapa on todennäköisesti samanlainen. Katalyyttisen Cysin lisäksi Asn475- ja Lys480-jäännösten (vastaavat CHIKV nsP2:n 476- ja 481-jäännöksiä) on osoitettu olevan tärkeitä VEEV nsP2:n proteaasiaktiivisuuden kannalta 23 . Tunnettu 3D-rakenne yhdistettynä nsP2:n toiminnalliseen merkitykseen on tehnyt tästä proteiinista houkuttelevan kohteen alfavirusinfektion estäjien kehittämiseksi [23] [24] [25] [26] [27] [28] . CHIKV:n nsP2:lla on kaikki entsymaattiset toiminnot, jotka tunnetaan muista alfaviruksista peräisin olevilta nsP2:lta 29,30 . CHIKV nsP2:n proteaasiaktiivisuutta koskevat tiedot ovat kuitenkin ristiriitaisia. Toisaalta tutkimukset, joissa on käytetty nsP2:n puhdistettua proteaasiosaa 31 tai natiivilla N-terminaalilla varustettua täyspitkää nsP2:ta 16, ovat osoittaneet, että CHIKV:n nsP2 on toiminnallisesti samanlainen kuin SFV:n nsP2. Toisaalta Saisawang ja kumppanit havaitsivat, että Thaimaasta peräisin olevasta itäisestä/keskisestä/eteläafrikkalaisesta (ECSA) isolaatista peräisin oleva CHIKV:n nsP2 eroaa muista alfaviruksen nsP2-proteaaseista pienten peptidisubstraattien tunnistamisessa 32 . Äskettäin sama ryhmä raportoi myös, että CHIKV:n nsP2:n katalyyttinen dyadi Cys478 voi olla vaihdettavissa proksimaaliseen Ser482-jäännökseen, joka myös vaikuttaa osaltaan nsP2:n proteaasiaktiivisuuteen 33 . Näin ollen CHIKV:n nsP2:lla raportoitiin olevan ominaisuuksia, jotka poikkeavat hyvin paljon muiden alfavirusten ns-proteaaseista paljastuneista ominaisuuksista. Eri alfaviruksista peräisin olevien samojen ns-proteiinien toiminnot voivat todellakin olla huomattavan erilaisia 34, 35. Tässä tapauksessa tiedot saatiin kuitenkin käyttämällä vain yhtä lyhyttä peptidisubstraattiin perustuvaa testiä, eikä johtopäätöstä voitu suoraan vahvistaa vertaamalla eri alfaviruksista peräisin olevia entsyymejä samassa kokeessa. Tätä havaintoa ei myöskään ole varmistettu solupohjaisilla kokeilla. Koska CHIKV:n nsP2:n epätavallisilla ominaisuuksilla olisi vaikutuksia tämän viruksen molekyylibiologiaan sekä CHIKV-infektion estäjien kehittämiseen, arvioimme CHIKV:n nsP2:n ominaisuuksia useilla todennetuilla soluvapailla ja solupohjaisilla määrityksillä. Tämä analyysi paljasti, että Cys478-jäännös on välttämätön CHIKV:n ns-polyproteiinin prosessoinnille, RNA:n replikaatiolle ja viruksen infektiivisyydelle. Ser482-jäännöksen korvaaminen ei vaikuttanut mihinkään näistä tärkeistä toiminnoista. Näin ollen on todettava, että CHIKV:n nsP2 on klassinen alfaviruksen ns-proteaasi, jolla on hyvin samankaltaisia ominaisuuksia kuin SFV:n nsP2:lla aiemmin havaituilla ominaisuuksilla.

**Tulos**

Chikungunya-viruksen infektiivisyys, RNA:n replikaatio ja ei-rakenteellisen polyproteiinin prosessointi riippuvat nsP2-proteaasin aktiivisen alueen kysteiinijäämästä OPEN.

**Esimerkki 1.4725**

Sian tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) ja sikojen epidemiaripulivirus (PDEV) voivat aiheuttaa sioille vakavaa ripulia. Tehokkaiden rokotteiden kehittäminen TGEV:tä ja PEDV:tä vastaan on yksi tärkeistä ennaltaehkäisevistä toimenpiteistä. Piikki (S)-proteiini on TGEV:n ja PEDV:n pintaglykoproteiini, joka voi indusoida spesifisiä neutralisaatiovasta-aineita ja on ehdokasantigeeni rokotusyrityksille. Tässä tutkimuksessa TGEV:n S1-proteiinin ja lisäksi PEDV:n S- tai S1-proteiinien avoimet lukukehykset lisättiin eukaryoottiseen pIRES-ekspressiovektoriin, jolloin saatiin rekombinanttiplasmidit pIRES-(TGEV-S1-PEDV-S1) ja pIRES-(TGEV-S1-PEDV-S). Tämän jälkeen 6-8 viikon ikäiset Kunming-hiiret inokuloitiin molemmilla DNA-plasmideilla. Lymfosyyttien proliferaatiomääritys, viruksen neutralisaatiomääritys, IFN-c-määritys ja CTL-aktiivisuusmääritys suoritettiin. TGEV/PEDV-spesifiset vasta-ainevasteet sekä immunisoitujen hiirten T-lymfosyyttien alaryhmien kineettiset muutokset analysoitiin. Tulokset osoittivat, että rekombinantti-DNA-plasmidit lisäsivät T-lymfosyyttien proliferaatiota ja CD4+ ja CD8+ T-lymfosyyttien alaryhmien määrää. Lisäksi DNA-rokotteet aiheuttivat immunisoiduissa hiirissä korkean IFN-c-tason. Spesifinen CTL-aktiivisuus pIRES-(TGEV-S1-PEDV-S)-ryhmässä muuttui merkittäväksi 42 päivää immunisoinnin jälkeen. TGEV:n ja PEDV:n täyspitkiä S-geenejä sisältävät rekombinantti-DNA-plasmidit stimuloivat 35 päivää immunisoinnin jälkeen korkeampia spesifisten vasta-aineiden ja neutraloivien vasta-aineiden tasoja immunisoiduissa hiirissä.

**Tulos**

Kiinan kansantasavallan opetusministeriön New Century Excellent Talents -ohjelma (NCET-10-0144), jota tukee Chang Jiang Scholar Candidates -ohjelma Heilongjiangin maakunnallisille yliopistoille.

**Esimerkki 1.4726**

Ihmisen hepatiitti B -viruksen ydinproteiini (HBc) on hepatiitti B -viruksen (HBV) rakenneproteiini, joka osallistuu HBV:n isäntäsolun transkription säätelyyn. Transkriptionaalisen säätelyn mekanismit ovat kuitenkin edelleen huonosti karakterisoituja. HBc:n toiminnan selvittämiseksi suoritettiin hiiva-kaksoishybridimenetelmä HBc:tä sitovien proteiinien tunnistamiseksi, ja BRG1/hBRM-assosioituneiden tekijöiden 200 (BAF200C) C-terminaalinen osa tunnistettiin. Tämän jälkeen HBc:n vuorovaikutukset BAF200C:n ja täyspitkän BAF200:n kanssa vahvistettiin yhteisimmunoprecipitaatiomäärityksillä 293T-, HepG2- ja HepG2-NTCP-soluissa. Lisäksi osoitimme, että HBc:n ja BAF200:n välisellä sitoutumisella oli ratkaiseva merkitys HBc:n välittämälle interferonin indusoiman transmembraaniproteiini 1:n (IFITM1) ilmentymisen alasajolle, ja alasajon mekanismit paljastuivat seuraavasti. IFITM1-ekspression perustaso riippuu pikemminkin BAF200:sta kuin JAK-STAT1-reitistä. HBc:n vuorovaikutus BAF200:n kanssa häiritsee polybromoassosioituneen BAF (PBAF) -kompleksin vakautta ja johtaa IFTM1-transkription tukahduttamiseen. Lopuksi todettiin, että IFITM1:n antiviraaliset vaikutukset solujen proliferaatioon ja HBV:n replikaatioon palautuivat osittain, kun HBc-transfektoitiin yhdessä BAF200:n kanssa. Tuloksemme osoittavat, että HBc:llä on rooli HBV:n vastustuskyvyssä IFNα:n antiviraalisia vaikutuksia vastaan, ja ne antavat yksityiskohtaisia tietoja HBV:n välttelystä isännän synnynnäistä immuniteettia vastaan. Avainsanat: HBV:n ja HBV:n välinen vuorovaikutus: Ihmisen hepatiitti B -viruksen ydinproteiini (HBc); BRG1/hBRM-assosioituneet tekijät 200 (BAF200); interferoni α (IFNα); interferonin indusoima transmembraaniproteiini 1 (IFITM1).

**Tulos**

Ihmisen hepatiitti B -viruksen ydinproteiini estää IFNα:n indusoimaa IFITM1-ekspressiota vuorovaikutuksessa BAF200:n kanssa.

**Esimerkki 1.4727**

Tässä artikkelissa kuvataan in situ -hybridisaation (ISH) kehittämistä ja arviointia rinoviruksen havaitsemiseksi soluissa, jotka on saatu ihmisen rinovirus 14:n (HRV-14) tartunnan saaneiden vapaaehtoisten nenähuuhteluista. Kahdellakymmenelläviidellä (66 %) ja 27:llä (71 %) 38:sta HRV-14:llä rokotetusta vapaaehtoisesta oli näyttöä infektiosta viruksen eristämisessä ja ISH:ssa vähintään yhtenä neljästä tutkitusta päivästä viruksen aiheuttaman tartunnan jälkeen. Sitä vastoin vain 14:llä 38:sta (37 %) vapaaehtoisesta oli merkittävä vasta-aineiden nousu neutralisaatiotestillä havaittuna. HRV-14:llä rokotetuista 38 vapaaehtoisesta vain 13:lla (34 %) oli vilustumisoireita. Näistä 12:lla (92 %) ja 10:llä (77 %) oli positiivinen virusisolisaatio- tai ISH-testi vähintään yhtenä päivänä. Kuudella (46 %) oli merkittävä vasta-aineiden nousu neu~isoinnilla. Vastaavasti 38 vapaaehtoisesta ch~lenestä 22 (58 %) oli oireettomia, ja näistä 10 (45,5 %) oli positiivisia viruksen eristämisessä ja 12 (54,5 %) positiivisia ISH:ssa vähintään yhtenä päivänä. Vain 8 (36,4 %) näistä oireettomista vapaaehtoisista osoitti merkittävää vasta-aineiden nousua neutraloinnilla. Rhinovirusten toteamisen ISH:lla ja viruseristämisellä kolmantena päivänä (PcO.025) virushaasteen jälkeen välillä oli merkitsevä yhteys koko ryhmässä ja oireisten ryhmässä. Nämä loput& osoittavat, että yleisesti ottaen rinovirusten toteaminen ISH:lla on hyvässä vertailussa viruksen eristämisen kanssa, ja molemmat testit ovat selvästi herkempiä kuin neutralisaatiotesti todisteiden havaitsemisessa infektiosta. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että ISH on mielenkiintoinen uusi tekniikka, jolla voi olla tärkeä rooli rinovirusinfektion ja patogeneesin tutkimuksessa.

**Tulos**

115-l 26 Kirjeenvaihto osoitteeseen: W. Al-Nakib, 30 Berkshire Road, Helsinki.

**Esimerkki 1.4728**

Taustaa: Kissat, joilla on kissojen kalicivirukseen (FCV) liittyviä oireita, esitellään yleisesti eläinlääkäreille. FCV:n on katsottu aiheuttavan erilaisia kliinisiä oireita, kuten ylähengitysteiden sairautta (URTD), suun haavaumia, gingivostomatiittia, ontumisoireyhtymää ja virulenttia systeemistä sairautta. Lisäksi terveet kissat voivat erittää FCV:tä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli 1) tutkia FCV:n esiintymistiheyttä kissoilla, joilla on FCV:hen liittyviä oireita, ja terveillä kissoilla Sveitsissä, 2) arvioida tartunnan riski- ja suojatekijöitä, kuten signalointia, asumisolosuhteita, rokotuksia ja samanaikaista tartuntaa URTD:hen liittyvien taudinaiheuttajien kanssa, ja 3) tarkastella kliinisten oireiden ja FCV-tartunnan välistä yhteyttä. Tulokset: Nielu-, nenä- ja sidekalvonäytteet kerättiin 24 eläinlääkärin vastaanotolla 200:sta FCV-epäilyttävästä ja 100:sta terveestä kissasta, jotka olivat kotoisin Sveitsin 19 kantonista. Näytteistä testattiin FCV:n varalta viruksen eristysmenetelmällä ja käänteistranskriptiolla reaaliaikaisella kvantitatiivisella polymeraasiketjureaktiolla (qPCR) sekä kissan herpesvirus-1:n (FHV-1), Mycoplasma felis, Chlamydophila felis ja Bordetella bronchiseptica -bakteerin varalta reaaliaikaisella qPCR:llä. Kahdessa populaatiossa (FCV-epäilyttävä/terve) havaitut PCR-prevalenssit olivat: FCV 45 %/8 %, FHV-1 20 %/9 %, C. felis 8 %/1 %, B. bronchiseptica 4 %/2 %, M. felis 47 %/31 % ja mahdolliset samanaikaiset infektiot 40 %/14 %. Monimuuttujaregressiomallien perusteella FCV-epäilyttävien kissojen keskuudessa (kertoimen suhde [95 %:n luottamusväli]) todettiin, että M. felis -tartunnan samanaikainen tartunta (1,75 [0,97; 3,14]), ryhmäkasvatus (2,11 [1,02; 4,34]) ja ehjä lisääntymistilanne (1,80 [0,99; 3,28]) olivat FCV-tartunnan riskitekijöitä. Terveiden kissojen osalta todettiin, että ehjä lisääntymistila (22,2 [1,85; 266,7]) ja ryhmäkasvatus (46,4 [5,70; 377,7]) olivat yhteydessä FCV-tartuntaan. Yhden muuttujan lähestymistavan perusteella FCV-epäilyttävien kissojen todettiin olevan huomattavasti harvemmin FCV-positiivisia, kun ne oli rokotettu (0,48 [0,24; 0,94]). Suun haavaumat, syljeneritys, ientulehdus ja stomatiitti, mutta ei klassisia URTD-oireita, liittyivät merkitsevästi FCV-infektioon (kaikki p < 0,001). Päätelmät: FCV todettiin alle puolessa kissoista, jotka eläinlääkärit arvioivat FCV-epäilyttäviksi. Kliinistä diagnoosia varten FCV:hen liittyvät oireet olisi tutkittava uudelleen. FCV-tartunta esiintyi joissakin terveissä kissoissa, mikä korostaa oireettomien kantajien merkitystä FCV:n epidemiologiassa. FCV:hen liittyvien ongelmien vähentämiseksi monikissaympäristöissä suositellaan ryhmäkoon pienentämistä yleisesti suositellun rokottamisen lisäksi.

**Tulos**

Kissan kalikivirus ja muut hengitystiepatogeenit kissoilla, joilla on kalikivirukseen liittyviä oireita, ja kliinisesti terveillä kissoilla Sveitsissä.

**Esimerkki 1.4729**

Porcine deltacoronavirus (PDCoV) on sikojen enteropatogeeninen koronavirus, joka on uusi uhka sikataloudelle maailmanlaajuisesti. PDCoV:n leviämisen ja tartunnan pysäyttämiseksi on ratkaisevan tärkeää kehittää tehokkaita hoitoja ja rokotteita. Koronaviruksen piikkiproteiini (S-proteiini) on isännän neutraloivien vasta-aineiden pääkohde, mutta PDCoV:n S-proteiinin immunodominantti neutraloiva alue ei ole vielä määritelty. Tässä tutkimuksessa PDCoV:n S-proteiinista tuotettiin kolme typistystä: S1-alayksikön N-terminaalinen alue (NTD, aminohapot (aa) 50-286), S1-alayksikön C-terminaalinen alue (CTD, aa 278-616) ja S2-alayksikkö (aa 601-1087). Proteiinit ekspressoitiin E. coli -ekspressiojärjestelmällä. Kolmea rekombinanttiproteiinia vastaan tuotettiin polyklonaalisia antiseerumeita kaneilla ja hiirillä. Kaikki kolme antiseerumia kykenivät estämään PDCoV-infektiota in vitro, kuten määritettiin viruksen neutralisaatiomäärityksellä, fluoresoivalla fokusneutralisaatiomäärityksellä ja plakki-reduktio-neutralisaatiolla. CTD-spesifisillä antiseerumeilla oli voimakkain PDCoV:tä neutraloiva vaikutus, mikä osoittaa, että CTD-alue saattaa sisältää PDCoV:n S-proteiinin tärkeimmän neutraloivan epitoopin (tärkeimmät neutraloivat epitoopit). Näiden tulosten perusteella CTD voi olla lupaava kohde tehokkaan rokotteen kehittämiseksi sikojen PDCoV-infektiota vastaan.

**Tulos**

Sian deltacoronaviruksen piikkiglykoproteiinin immunodominanttien neutralisoivien alueiden tunnistaminen.

**Esimerkki 1.4730**

Koronaviruksen piikkiproteiini (S-proteiini), jota tarvitaan reseptorien sitoutumiseen ja kalvofuusioon, liitetään virionin kokoonpanoon vuorovaikutuksessa viruksen kalvoproteiinin (M-proteiini) kanssa. Aiemmin osoitimme, että S-proteiinin ektodomeeni ei osallistu tähän prosessiin. Tässä tutkimuksessa määrittelimme tarkemmin S-proteiinin vaatimukset virioniin liittymiselle. Osoitamme, että sytoplasminen domeeni, ei transmembraaninen domeeni, määrää assosiaation M-proteiinin kanssa ja riittää varmistamaan kimeeristen piikkien sekä vieraiden virusglykoproteiinien sisällyttämisen viruspartikkeleihin. Olennainen sekvenssi kartoitettiin sytoplasman domeenin membraanin eteläpuoliselle alueelle, jonka tiedetään olevan ratkaisevan tärkeä myös S-proteiinin fuusiofunktiolle. Johdonmukaisesti vain S-proteiinin lyhyet C-terminaaliset typistykset siedettiin, kun ne tuotiin virukseen kohdennetulla rekombinaatiolla. Keskustellaan noin 38-residenssisen sytoplasmadomeenin tärkeästä roolista tämän noin 1300 aminohapon pituisen proteiinin kokoonpanossa ja kalvofuusiossa. D

**Tulos**

Piikkiproteiinin kokoaminen koronavirioniksi: Sen sekvenssivaatimusten rajojen tutkiminen

**Esimerkki 1.4731**

Herpes simplex -viruksen (HSV, luultavasti tyyppi 2) antigeeni havaittiin avidinbiotiinikompleksi-immunohistokemiallisilla tutkimuksilla ei-raskaana olevissa ja raskaana olevissa kohdun limakalvoissa, istukoissa, napanuorassa ja vastasyntyneiden kudoksissa (liitetiedosto). HSV:n sytologisia poikkeavuuksia ei havaittu yhdessäkään tutkituista 380 tapauksesta: mukana oli näytteitä terapeuttisista ja spontaaneista aborteista (200 tapausta) ja endometriumin kaavinnasta (180 tapausta). Tulehduksen esiintyminen ei korreloinut HSV-posi° tiviteetin kanssa. Endometriumin HSV-positiivisuus korreloi merkittävästi normaalin myöhäisen erittymisvaiheen (40 prosenttia näytteistä oli positiivisia), epänormaalin erittymisvaiheen (67 prosenttia positiivisia) ja terapeuttisten (33 prosenttia positiivisia) ja spontaanien (26 prosenttia positiivisia) aborttien kanssa. Istukan HSV-positiivisuus korreloi merkitsevästi spontaanien (39 prosenttia positiivisia) ja terapeuttisten (14 prosenttia positiivisia) aborttien sekä vioittuneiden munasolujen (67 prosenttia positiivisia) kanssa. HSV-positiivisuuden ja potilaan tai miespuolisen kumppanin suun tai sukupuolielinten HSV-infektion kliinisen historian välillä ei havaittu merkittävää korrelaatiota. Tiedot tukevat käsitystä subkliinisestä piilevästä kohdunsisäisestä kohdunsisäisestä HSV-infektiosta, joka on hormonaalisesti säädelty ja joka voi aiheuttaa alkion tai sikiön transplacentaalisen infektion, jonka seuraukset vaihtelevat.

**Tulos**

Alkuperäiset artikkelit Kohdunsisäinen latentti herpes simplex -virusinfektio: I~ Spontaani abortti Vastaanotettu \*patologian ja :~Obstet- ricsin osastoilta, Green Hospital of Scripps Clinic, La Jolla, ja ?

**Esimerkki 1.4732**

Ohjelmoitu frameshifting on uudelleenkoodaustapahtuma, jossa ribosomi siirtää lukukehystä yhdellä tai useammalla nukleotidilla tietyn mRNA-signaalin kohdalla päällekkäisten geenien välillä. Ohjelmoitu frameshifting on mukana monien geenien ilmentymisessä monissa eri organismeissa, erityisesti viruksissa ja bakteereissa. Ohjelmoidun frameshiftingin mekanismia ei monista tutkimuksista huolimatta täysin ymmärretä, ja ohjelmoitua frameshiftingiä koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla vain harvoista tietokannoista. Olemme kehittäneet tietokannan nimeltä FSDB (Frameshift Signal Database), joka on kattava kokoelma kokeellisesti tunnettua tai laskennallisesti ennustettua tietoa ohjelmoidusta ribosomaalisesta frameshiftingistä. FSDB tarjoaa graafisen näkymän frameshift-signaaleista ja geeneistä, jotka käyttävät ohjelmoitua frameshiftingiä ilmentymiseensä. Sen avulla käyttäjä voi myös itse etsiä ohjelmoituja frameshift-kohtia genomisekvensseistä FSFinder-nimisen ohjelman avulla (http://wilab.inha.ac.kr/fsfinder2). Uskomme, että FSDB on arvokas apuväline tutkijoille, jotka tutkivat ohjelmoitua ribosomaalista frameshiftingiä. FSDB on vapaasti käytettävissä osoitteessa http://wilab.inha.ac.kr/fsdb/.

**Tulos**

FSDB: Frameshift-signaalitietokanta

**Esimerkki 1.4733**

Tässä raportissa käsitellään pandemioita, epidemioita ja kumppanuuksia, mukaan lukien sääntelyn lähentämistä koskevat aloitteet, uudet teknologiat ja uudet rokotteet, joista johtavat julkisen ja yksityisen sektorin sidosryhmät keskustelivat kehitysmaiden rokotevalmistajien verkoston (DCVMN) 18. vuosikokouksessa. Kokouksessa korostettiin Gavin ja kehittyvien maiden rokoteteollisuuden panosta kasvaville maailmanlaajuisille rokotemarkkinoille parantamalla kehitysmaiden valmistajien tarjontaa ja antamalla 58 prosenttia rokoteannoksista. Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), International Vaccine Institute (IVI) ja muut raportoivat uusista strategioista, joilla varmistetaan nopea edistyminen innovatiivisten rokotteiden prekliinisessä ja kliinisessä kehityksessä tulevia MERS-, Zika- ja muita tautipesäkkeitä varten. Rokotevarastojen priorisointia hahmoteltiin, jotta voidaan varmistaa valmius hätätilanteissa ja ehkäistä uusien tautien, kuten keltakuumeen, koleran ja poliomyeliitin, aiheuttamia taudinpurkauksia. Kumppanuuksien merkitystä rokotteiden maailmanlaajuisen saatavuuden, hankinnan ja rokotuskattavuuden parantamisessa sekä yhteisiä huolenaiheita tarkasteltiin. Maailman terveysjärjestö (WHO) ja muut kansainväliset yhteistyökumppanit antoivat päivitettyjä tietoja tuote-, hinta- ja hankintatietokannasta, rokotteiden esikarsinnasta, laiminlyötyjen trooppisten tautien torjunnasta, erityisesti uudesta raivotaudin hävittämisaloitteesta, ja sääntelyn lähentämistä koskevista ehdotuksista, joilla pyritään nopeuttamaan rokotteiden rekisteröintiä kehitysmaissa. Lisäksi esiteltiin päivityksiä toimitusketjun innovaatioista ja uusista rokotealustoista. Keskustelujen ansiosta jäsenet ja kumppanit pystyivät pohtimaan tutkimuksen ja kehittämisen tehokkuutta, toimitusketjun välineitä ja nykyisten rokotteiden toimittamista parantavien pakkaustekniikoiden suuntauksia. Keskustelujen avulla voitiin myös ymmärtää paremmin nykyisiä kansanterveystavoitteita, teollisuuden rahoitusta ja maailmanlaajuisia politiikkoja, joita tarvitaan optimaalisten investointien, yhdenmukaistamisen ja rokotteiden tarjonnan vakauden varmistamiseksi kehitysmaissa.

**Tulos**

Rokotteet, inspiroiva innovaatio terveydenhuollossa q

**Esimerkki 1.4734**

Isännän interferonien indusoimat transmembraaniproteiinit (IFITM) ovat laajakirjoisia viruksenvastaisia rajoitustekijöitä. Näistä IFITM3 estää tehokkaasti happamien endosomien kautta soluihin pääseviä viruksia, joista monet ovat zoonoottisia ja uusia viruksia, joiden luonnollisia isäntiä ovat lepakot (järjestys Chiroptera). Osoitimme aiemmin, että mikrolepakoiden IFITM3 on virusten vastainen. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että lepakoiden IFITM:ille on ominaista voimakas adaptiivinen evoluutio, ja tunnistamme IFITM:ien konservoituneessa CD225-domeenissa erittäin vaihtelevan ja funktionaalisesti tärkeän kohdan, koodoni 70:n. Tämä on yksi niistä. Tämän jäännöksen mutaatio mikrolepakoiden IFITM3:ssa heikentää neljän eri virusperheen edustajien rajoittamista, jotka tulevat soluihin endosomien kautta. Tämä mutantti osoittaa muuttunutta subcellulaarista lokalisaatiota ja vähentynyttä S-palmitoylaatiota, fenotyyppi, joka kopioidaan konservoitujen kysteiinijäämien mutaatiolla microbat IFITM3:ssa. Lisäksi osoitamme, että microbat IFITM3 on S-palmitoyloitunut kysteiinijäännöksissä C71, C72 ja C105, jokaisen kysteiinin mutaatio erikseen heikentää viruksen restriktiota, ja kolminkertainen C71A-C72A-C105A-mutantti menettää kaiken restriktioaktiivisuutensa, ja samalla microbat IFITM3:n subcellulaarinen uudelleenlokalisaatio Golgi-assosioituneisiin paikkoihin tapahtuu. Näin ollen ehdotamme, että S-palmitoylaatio on kriittinen tekijä Chiropteran IFITM3:n toiminnalle, ja tunnistamme IFITM3:n S-palmitoylaation tärkeimmän molekyylimäärittäjän.

**Tulos**

Lepakko IFITM3:n rajoitus riippuu S-palmitoylaatiosta ja CD225-domeenissa olevasta polymorfisesta kohdasta.

**Esimerkki 1.4735**

Monissa maissa on perustettu huomattava määrä bioturvallisuustason 2 (BSL-2) laboratorioita erityyppisten taudinaiheuttajien ja muiden tartuntavaarallisten biologisten materiaalien tutkimista varten. Biologisten riskien yhdenmukainen hallinta näissä erilaisissa laboratorioissa on siten todellinen haaste. Zhejiangin maakunta Kiinassa on tehnyt aloitteen kattavan ja integroidun laboratorioiden bioturvallisuuden hallintajärjestelmän perustamisesta nimellä SINS (Standardization, Informatization, Normalization and Systematization). SINS-mallijärjestelmä on otettu käyttöön ja otettu käyttöön 1 721 BSL-2-laboratoriossa Zhejiangin maakunnassa, mikä on johtanut bioturvallisuuskomiteoiden määrän kasvuun 20 prosentista yli 95 prosenttiin vuosina 2007-2018, ja bioturvallisuuteen liittyviä lakeja ja asetuksia tuntevien bioturvallisuuslaboratorioiden johtajien määrä on kasvanut 52,7 prosentista 83,7 prosenttiin vuosina 2009-2017. Tällaiset saavutukset osoittavat, että SINS-mallin onnistunut täytäntöönpano on lisännyt biologisten riskien tehokasta valvontaa Zhejiangin maakunnan BSL-2-laboratorioissa. Tässä katsauksessa esiteltiin SINS-malli ja sen tärkeimmät vaikutukset laboratorioiden bioturvallisuuden hallinnan parantamiseen. SINS-malli auttaa vahvistamaan laboratorioiden bioturvallisuutta ja vähentää siten tehokkaasti bioturvallisuuteen liittyviä tapauksia. Mallia voidaan mahdollisesti käyttää muilla alueilla tai maissa, joissa bioturvallisuuden yhdenmukaistettu hallintajärjestelmä on vielä kehittymässä.

**Tulos**

SINS-malli bioturvallisuustason 2 laboratorioiden hallinnoinnissa: tutkimus ja käytäntö - NC-ND-lupa (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.4736**

Iota-karrageeni (I-C) on aktiivinen hengitystieviruksia vastaan in vitro, ja se oli tehokas nenäsumutteena kolmessa aiemmassa kliinisessä tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin edelleen I-C:tä potilailla, joilla oli varhaisia flunssaoireita. Menetelmät: Tämä satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu vaiheen IV tutkimus tehtiin 200 aikuispotilaalla, joilla oli itse diagnosoitu flunssa, jonka kesto oli <48 tuntia ja joka oli vahvistettu flunssaoireiden lähtötilanteen pisteytyksellä. Potilaiden tuli itse annostella 0,12-prosenttista I-C- tai plasebosumutetta (NaCl 0,5 %) neljä kertaa päivässä neljän tai kymmenen päivän ajan ja kirjata oireet kymmenen päivän ajan. Yleiset hengitystievirukset kvantifioitiin RT-PCR:llä esikäsittelyn aikana ja päivänä 3 tai 4. Ensisijainen päätetapahtuma oli kahdeksan flunssaoireen keskimääräinen kokonaisoirepistemäärä (TSS) päivinä 2-4 (TSS 2-4 ). Tulokset: Molempien hoitoryhmien potilaiden TSS-arvot olivat lähtötilanteessa samanlaiset (keskimääräinen TSS: 6,75 I-C:llä ja 6,79 lumelääkkeellä). Viruksia havaittiin lähtötilanteen näytteissä 53:lta 98:sta I-C-potilaasta (54,1 %) ja 54:ltä 97:stä lumelääkepotilaasta (55,7 %). TSS 2-4:n keskiarvo ± SE oli 5,78 ± 0,25 I-C-potilailla ja 6,39 ± 0,25 lumelääkkeellä (p = 0,0895). Sokkoutuksen purkamisen jälkeiset eksploratiiviset analyysit (TSS 2-4 ilman potilasta, jolla oli poikkeavan korkeat oirepisteet [TSS 2-4, ex 1pt ]; TSS:n keskiarvo päivinä 1-4 [TSS 1-4 ]; TSS 1-4:n muutos lähtötilanteeseen nähden rel ]) osoittivat hoitoeroja I-C:n hyväksi (p = 0,0364, p = 0,0495 ja p = 0,0421). Niiden potilaiden osalta, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva rinovirus/enterovirus, viruskuormitus väheni 3. tai 4. päivänä yleensä enemmän (p = 0,0958; I-C: viruskuormituksen väheneminen 90,2 %; lumelääke: 72,0 %). Hoidot olivat hyvin siedettyjä, eikä haittatapahtumien määrissä ollut eroja. Päätelmät: Ensisijainen päätetapahtuma ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa I-C:n ja lumelääkkeen välillä, mutta suuntaus oli kohti I-C:n hyötyä. Tutkittavat analyysit osoittivat, että flunssaoireet vähenivät merkittävästi I-C-ryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna neljän ensimmäisen päivän aikana, jolloin oireet olivat vaikeimmat, ja että I-C:n teho rinovirusta/enterovirusta vastaan vahvistui. Tutkimuksen rekisteröinti: NCT01944631 (clinicaltrials.gov).

**Tulos**

Iota-karrageenin nenäsumutteen teho ja turvallisuus verrattuna lumelääkkeeseen aikuisten flunssan varhaishoidossa: ICICC-tutkimus.

**Esimerkki 1.4737**

Taustaa: Laboratoriokokeet ovat olennainen osa influenssan seurantaa, sillä niiden avulla voidaan havaita uusia kantoja, joilla on pandemian mahdollisuus, ja antaa tietoa puolivuosittain tapahtuvaa rokotekannan valintaa varten. Yhdysvaltain tautien valvonta- ja ehkäisykeskus (CDC) on WHO:n influenssayhteistyökeskuksen alaisuudessa yksi tärkeimmistä kansanterveyslaitoksista, joka tukee maailmanlaajuisesti kansallisten valmiuksien kehittämistä influenssan seurantaa varten. Päätavoitteemme oli selvittää, tukevatko laboratorioarvioinnit valmiuksien kehittämispyrkimyksiä maailmanlaajuisen influenssaseurannan parantamiseksi. Menetelmät: Vuonna 2010 arvioitiin 35 kansallista influenssalaboratoriota 34 maassa käyttäen standardoitua työkalua. Arvioinnin jälkeen kukin laboratorio sai raportin, jossa oli luettelo parannussuosituksista. Suositusten noudattamista tarkasteltiin 3,2 vuoden kuluttua ensimmäisistä arvioinneista, ja ne luokiteltiin toteutuneiksi, käynnissä oleviksi, ei toimenpiteitä tai ei päivitystä. Kyseessä oli retrospektiivinen tutkimus; seuranta toteutettiin rutiininomaisen projektinhallinnan kautta eikä tiettynä ajankohtana arvioinnin jälkeen. WHO:n tietoja kansallisten influenssakeskusten (NIC) nimeämisestä, ulkoiseen laadunarviointihankkeeseen (EQAP) osallistumisesta ja FluNet-raportoinnista käytettiin laboratoriokapasiteetin mittaamiseen pitkällä aikavälillä ja arvioinneista riippumatta. Kaikki tiedot ositettiin edelleen Maailmanpankin maan tuloluokan mukaan. Tulokset: Seurantahetkellä 81 prosenttia 614 suosituksesta oli joko valmis (350) tai käynnissä (145) 32 laboratoriossa (vastausprosentti 91 %). FluNetiin raportoivien maiden määrä ja niiden vuosittain raportoimien näytteiden määrä lisääntyi vuodesta 2005, jolloin CDC aloitti rahoituksen, vuoteen 2010, joka oli arviointivuosi (p < 0,01). Myös EQAP-ohjelmaan osallistumisessa ja NIC-luokituksessa havaittiin parannuksia ajan myötä, ja erityisesti matalan ja alemman keskitulotason maissa. Päätelmät: Standardoitua työkalua käyttävistä arvioinneista on ollut hyötyä laboratoriopohjaisen influenssaseurannan parantamisessa. Erityissuositukset auttoivat maita tunnistamaan ja priorisoimaan parannusalueita. Arvioinneista saadut tiedot auttoivat CDC:tä kohdentamaan teknistä apuaan maittain ja alueittain. Matalan ja alemman keskitulotason maat paransivat laboratorioitaan enemmän kuin ylemmän keskitulotason maat. Tulevaan tutkimukseen voisi sisältyä analyysi vuotuisesta rahoituksesta ja teknisestä avusta maittain. Lähestymistapamme toimii esimerkkinä muiden tautien valmiuksien kehittämisessä.

**Tulos**

Kansallisten influenssalaboratorioiden valmiuksien kehittäminen - laboratorioarviointien käyttö edistyksen edistämiseksi.

**Esimerkki 1.4738**

Raportoimme kohdegeenien dynaamisesta muutosprosessista SARS-Cov-2:n RT-PCR-testauksen avulla COVID-19-potilaan aikana: peräkkäisistä negatiivisista tuloksista peräkkäisiin positiivisiin yksittäisiin nukleokapsidigeeneihin, kahteen positiiviseen kohdegeeniin (orf1ab ja nukleokapsidi) SARS-Cov-2:n RT-PCR-testauksen avulla ja kuvaamme diagnoosia, kliinistä kulkua ja tapauksen hoitoa. Tässä tapauksessa RT-PCR-testin negatiivisia tuloksia ei voitu sulkea pois COVID-19-epäillyn potilaan diagnosoinnissa, vaan kliiniset oireet, muut laboratoriolöydökset ja rintakehän TT-kuvat olisi otettava huomioon, koska ei ole riittävästi positiivista näyttöä. Tämä tapaus korostaa peräkkäisten näytteenottojen ja SARS-Cov-2:n testaamisen tärkeyttä RT-PCR:llä sekä yhden positiivisen kohdegeenin arvon nousua vireillä olevasta positiiviseksi kahdessa näytteessä laboratoriossa vahvistetun COVID-19:n diagnosoinnissa.

**Tulos**

SARS-Cov-2:n kohdegeenien dynaaminen muutosprosessi SARS-Cov-2:n RT-PCR-testauksen avulla Coronavirus Disease 2019 -potilaan aikana

**Esimerkki 1.4739**

Olemme aiemmin raportoineet, että koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) 3C:n kaltainen proteinaasi vastaa 1a ja 1a/1b polyproteiinien prosessoinnista kolmeksi kypsäksi tuotteeksi, joiden koko on 24, 10 ja 100 kDa (Liu ym., 1994 (Liu ym., 1997 Ng ja Liu, 1998) . 100 kDa:n proteiinin C-terminaalinen pilkkoutumiskohta määriteltiin Q 891(1b) -S 892(1b) -dipeptidisidokseksi, jota koodaavat nukleotidit 15,129-15,134 (Liu ja Brown, 1995). Tässä raportissa kartoitettiin muita 3C:n kaltaisen proteinaasin pilkkomispaikkoja ORF 1b:n alueen koodaamassa polyproteiinissa koekspressio-, deletio- ja kohdekohtaisilla mutageenitutkimuksilla. Kahden ORF 1b:lle spesifisen antiseerumin, V58 ja V17, avulla osoitettiin, että kolme muuta Q-S(G)-dipeptidisidosta, joita koodaavat nukleotidit 16 929-16 934, 18 492-18 497 ja 19 506-19 511, ovat 3C:n kaltaisen proteinaasin pilkkomispaikkoja. Halkaisu näissä neljässä kohdassa johtaisi neljän kypsän tuotteen vapautumiseen, joiden molekyylimassat ovat noin 68, 58, 39 ja 35 kDa. Niistä 39 ja 35 kDa:n proteiinit tunnistettiin erityisesti IBV-infektoituneissa soluissa. Yhdessä aiemmin tunnistetun 100 kDa:n proteiinin kanssa nämä tulokset viittaavat siihen, että IBV:n mRNA1:n ORF 1b-alue voi koodata viittä kypsää tuotetta.

**Tulos**

Koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen 1b-polyproteiinin proteolyyttinen kartoitus: 3C:n kaltaisen proteinaasin neljän pilkkoutumiskohdan olemassaolosta ja kahden uuden pilkkoutumistuotteen tunnistamisesta.

**Esimerkki 1.4740**

Monet uusista tartuntataudeista, mukaan lukien bioterrorismin aiheuttajien aiheuttamat taudit, ovat zoonooseja. Koska zoonoosit voivat tarttua sekä eläimiin että ihmisiin, lääketieteen ja eläinlääketieteen yhteisöjen olisi tehtävä tiivistä yhteistyötä kliinisissä, kansanterveys- ja tutkimusympäristöissä. Kliinisessä ympäristössä molempien ammattiryhmien panos parantaisi lemmikkieläinten omistamisen riski-hyötysuhteen arviointia erityisesti niiden lemmikkieläinten omistajien osalta, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä. Kansanterveystyössä ihmisten ja eläinten tautien seurantajärjestelmät ovat tärkeitä zoonoosien, kuten lintuinfluenssaviruksen, Länsi-Niilin viruksen ja elintarvikeperäisten taudinaiheuttajien, seurannassa ja valvonnassa. Vertaileva lääketiede tutkii eri lajien, myös ihmisten, sairausprosesseja. Lääkäreiden ja eläinlääkäreiden vertailevan lääketieteen tutkimusryhmiä olisi edistettävä ja kannustettava tutkimaan zoonoosien aiheuttajan ja isännän vuorovaikutusta. Nämä toimet lisäisivät ymmärrystämme siitä, miten zoonoosit laajentavat isäntäalueensa, ja viime kädessä parantaisivat ennaltaehkäisy- ja torjuntastrategioita. Emerging Infectious Diseases - www.cdc.gov/eid - Vol. 12, No. 4,

**Tulos**

Zoonoosien kohtaaminen, ihmisen ja eläinlääketieteen yhdistäminen Zoonoosit, ihmisen ja eläinlääketieteen väliset yhteydet Kehittyvät tartuntataudit - www

**Esimerkki 1.4741**

125 sanaa). SARS-CoV-2-pandemia rasittaa terveydenhuollon resursseja maailmanlaajuisesti, mikä edellyttää sosiaalisia etäisyystoimenpiteitä tartunnan voimakkuuden vähentämiseksi. Se, kuinka paljon sosiaalista etäisyyttä tarvitaan SARS-CoV-2 -epidemian hillitsemiseksi kausittain vaihtelevan tartunnan yhteydessä, on edelleen epäselvää. Matemaattisen mallin avulla arvioimme, että kertaluonteiset toimenpiteet eivät riitä pitämään COVID-19:n esiintyvyyttä yllä Yhdysvaltojen tehohoitokapasiteetin puitteissa. Tartunnan kausivaihtelu helpottaa epidemian hallintaa kesäkuukausina, mutta voi johtaa voimakkaaseen uusiutumiseen syksyllä. Ajoittaisilla etäännyttämistoimenpiteillä voidaan ylläpitää epidemian hallintaa, mutta ilman muita toimenpiteitä nämä toimenpiteet voivat olla tarpeen vuoteen 2022 asti. Tehohoitokapasiteetin lisääminen voisi lyhentää SARS-CoV-2 -epidemian kestoa ja varmistaa samalla, että kriittisesti sairaat potilaat saavat asianmukaista hoitoa. Koko teksti. COVID-19-pandemia aiheuttaa huomattavaa kuolleisuutta ja suurta rasitusta terveydenhuoltojärjestelmille (1,2) . Koska lääkehoitoja ei ole saatavilla, toimenpiteet ovat keskittyneet kontaktien jäljittämiseen, karanteeniin ja sosiaalisen etäisyyden säilyttämiseen. Tapausten intensiivinen testaaminen, jäljittäminen ja eristäminen on mahdollistanut tartunnan leviämisen hallinnan joissakin paikoissa, kuten Singaporessa ja Hongkongissa (3). Toisessa ääripäässä monilla mailla ei ole testejä ja kansanterveysresursseja, jotta ne voisivat toteuttaa samanlaisia toimia COVID-19-epidemian torjumiseksi, mikä voisi johtaa esteettömään leviämiseen ja katastrofaalisiin taudinpurkauksiin. Näiden reaktioiden välissä monet maat ovat ryhtyneet toimenpiteisiin, joita kutsutaan "sosiaaliseksi etääntymiseksi" tai "fyysiseksi etääntymiseksi", koulujen ja työpaikkojen sulkemiseksi ja kokoontumisten koon rajoittamiseksi. Näiden strategioiden tavoitteena on hidastaa tartunnan leviämistä ja vähentää epidemian voimakkuutta ("litistää käyrää") (3), mikä vähentää riskiä terveydenhuoltojärjestelmien ylikuormittumisesta ja antaa aikaa hoitojen ja rokotteiden kehittämiseen. On kuitenkin olemassa huoli siitä, että tällaiset toimenpiteet saattavat olla voimassa pitkään. CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavilla tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Sosiaaliset etäisyysstrategiat COVID-19-epidemian hillitsemiseksi

**Esimerkki 1.4742**

Taustaa: TGEV on enteropatogeeninen coronavirus, joka aiheuttaa sioille ripulia, johon liittyy korkea sairastuvuus ja kuolleisuus imettävillä porsailla. Tietoa isäntäsolujen vertailevasta proteiiniekspressiosta TGEV-infektion seurauksena on edelleen vähän. Tässä tutkimuksessa analysoitiin solujen proteiinivaste TGEV-infektioon sian kivessoluissa (ST) käyttäen proteomista menetelmää, joka perustuu kaksiulotteiseen erotusgeelielektroforeesiin (2D DIGE) yhdistettynä MALDI-TOF-TOF/MS-tunnistukseen. Tulokset: Tunnistettiin 33 eri tavoin ekspressoitunutta proteiinipistettä, joista 23 oli ylös- ja 10 alas-reguloituja. Kaikki proteiinipisteet tunnistettiin onnistuneesti. Tunnistetut proteiinit osallistuivat olennaisten prosessien, kuten solun rakenteen ja eheyden, RNA:n prosessoinnin, proteiinien biosynteesin ja modifikaation, vesikkelikuljetuksen, signaalinsiirron ja mitokondrioreitin säätelyyn. Western blot -analyysin avulla validoitiin alfa-tubuliinin, keratiini 19:n ja prohibitiinin muutokset TGEV-infektion aikana. Päätelmät: Tietojemme mukaan olemme suorittaneet ensimmäisen analyysin isäntäsolun proteomimuutoksista TGEV-infektion aikana. Tunnistettiin 17 muuttunutta soluproteiinia, jotka ilmentyvät eri tavoin TGEV-infektiossa. Tämä tutkimus tarjoaa proteiineihin liittyvää tietoa, jonka pitäisi olla hyödyllistä ymmärrettäessä isäntäsolun vastetta TGEV-infektioon ja TGEV:n replikaation ja patogeenisuuden taustalla olevaa mekanismia.

**Tulos**

Soluproteomin tunnistaminen käyttämällä kaksiulotteista erotusgeelielektroforeesia ST-soluissa, jotka ovat saaneet tartuntatautiin tarttuvan gastroenteriitin coronaviruksen tartunnan.

**Esimerkki 1.4743**

Puhdistettua lintujen tarttuvaa keuhkoputkentulehdusvirusta (IBV) käytettiin satunnaisen faaginäytön peptidikirjaston seulontaan. Neljännen pyyhkäisyn jälkeen 10 positiivista faagia sekvensoitiin ja karakterisoitiin. Faagit estivät spesifisesti IBV:n infektiivisyyden HeLa-soluissa ja estivät IBV:n hemagglutinaation. Positiivisista faageista, joilla oli korkein neutralointitiitteri, syntetisoitiin yksi lineaarinen peptidi "GSH HRH VHS PFV", ja tämä peptidi esti IBV-infektion myös HeLa-soluissa. Tulokset voivat edistää IBV:n viruslääkkeiden kehittämistä ja viruksen ja solun vuorovaikutuksen määräävien tekijöiden tutkimista.

**Tulos**

Yhden peptidin tunnistaminen, joka esti lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen infektiivisyyden in vitro.

**Esimerkki 1.4744**

Viljatuotteet saastuvat usein mykotoksiineilla, joita syntyy sieni-infektion sekundaarisen aineenvaihdunnan seurauksena. Näistä saastuttavista aineista deoksinivalenoli (DON), joka tunnetaan myös nimellä oksennustoksiini, on maailmanlaajuisesti yleisin B-tyypin trikotekeenimykotoksiini. Siat ovat hyvin herkkiä DON:n myrkyllisille vaikutuksille, ja ne altistuvat usein luonnollisesti saastuneelle rehulle. Hiljattain on osoitettu, että DON:n luonnollisesti saastuttama rehu vähentää sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) spesifisiä vasta-ainevasta-aineita kokeellisen tartunnan jälkeen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää, miten luonnollisesti DON:n saastuttama rehu vaikuttaa PRRSV:n heikennetyllä elävällä rokotteella rokotuksen jälkeen syntyvään immuunivasteeseen. Kahdeksantoista sikaa jaettiin satunnaisesti kolmeen kuuden eläimen koeryhmään ruokavalion DON-pitoisuuden perusteella (0, 2,5 ja 3,5 mg DON/kg). Niitä ruokittiin näillä annoksilla viikkoa ennen rokotusta ja koko immuunivasteen arvioinnin ajan. Kaikki siat rokotettiin lihaksensisäisesti yhdellä annoksella Ingelvac ® PRRSV:n muunnettua elävää rokotetta (MLV). Verinäytteet kerättiin rokotuksen jälkeisenä päivänä -1, 6, 13, 20, 27 ja 35 (pv), ja ne testattiin PRRSV:n RNA:n varalta RT-qPCR:llä ja virusspesifisten vasta-aineiden varalta ELISA:lla. Tulokset osoittivat, että DON:n saastuttaman ruokavalion nauttiminen vähensi merkittävästi PRRSV:n viremiaa. Kaikki kontrolliruokavaliolla ruokitut siat olivat viremisiä, kun taas vain 1 (17 %) ja 3 (50 %) kuudesta siasta oli viremisiä ryhmissä, jotka saivat 3,5 ja 2,5 mg DON/kg. Myöhemmin kaikki kontrolliruokavaliota saaneet siat kehittivät PRRSV:lle spesifisiä vasta-aineita, kun taas vain saastunutta ruokavaliota saaneille sioille kehittyi PRRSV:lle spesifisiä vasta-aineita. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sikojen ruokkiminen DON:lla saastuneella ruokinnalla voisi estää PRRSV MLV:n rokotustehokkuuden heikentämällä vakavasti viruksen replikaatiota.

**Tulos**

Deoksinivalenoli (DON) luonnollisesti saastuneessa rehussa heikentää sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) elävän heikennetyn rokotteen aiheuttamaa immuunivastetta.

**Esimerkki 1.4745**

Taustaa: Ihmisen adenovirus (HAdV) on tärkeä lasten hengitystieinfektioita aiheuttava tekijä. Tietoa HAdV:n epidemiologisista ja kliinisistä piirteistä on vain vähän lapsilla, joilla on akuutti hengitystieinfektio (ARTI) Kiinassa, erityisesti uuden genotyypin, Ad55:n, osalta. Menetelmät: Kaikkiaan 1169 nenänielun aspiraattia kerättiin alle 14-vuotiailta lapsilta, joilla oli ARTI marraskuun 2006 ja marraskuun 2009 välisenä aikana. HAdV:n seulontaan käytettiin polymeraasiketjureaktiota (PCR). Kaikki PCR-positiiviset tuotteet sekvensoitiin. Tulokset: 74 näytettä 1169:stä (6,33 %) oli positiivisia HAdV:n suhteen. Positiivisissa tapauksissa AdV3 (58/74) havaittiin useimmin, ja seuraavina olivat AdV11 (10/74), AdV2 (2/74), AdV7 (2/69), AdV6 (1/74) ja AdV1 (1/74). AdV55 todettiin yhdessä tapauksessa. HAdV-infektion esiintyvyys oli suurimmillaan 3-7-vuotiailla lapsilla. Yleisin kliininen diagnoosi oli ylähengitystieinfektio, ja yleisin oireyhtymä oli kuume ja yskä. HAdV- ja RSV-ryhmän vertailu osoitti, että AdV-ryhmän tartunnan saaneet lapset olivat huomattavasti vanhempia kuin RSV-ryhmän tartunnan saaneet lapset, heillä oli enemmän kuumetta, mutta harvemmin hengityksen vinkunaa, yskää, halkeilua ja syanoosia, sairaalahoidon kesto AdV- ja RSV-ryhmän välillä ei ollut merkitsevä, mutta RSV-ryhmässä havaittiin useammin LRTI-tulehduksia. Johtopäätökset: HAdV on tärkeä viruksen aiheuttaja ARTI-tautia sairastavilla lapsilla Lanzhoun kaupungissa, Kiinassa. Useita HAdV-serotyyppejä esiintyi yhdessä Ad3:n kanssa, joka oli vallitseva tässä kolmen vuoden tutkimuksessa. Yhdestä tapauksesta löydettiin uusi AdV55-genotyyppi. Kiinteää kausirytmiä ei voitu tunnistaa.

**Tulos**

Adenoviruksen esiintyvyys akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla lapsilla Lanzhoussa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.4746**

Tämä tutkimus osoittaa, että COVID-19-koronaviruksen taudista vapaa tasapaino ( ) ei täytä paikallisesti tai globaalisti asymptoottisen vakauden kriteerejä. Tämä merkitsee sitä, että WHO:n (2020) julistaman pandemian vuoksi COVID-19-koronavirukselle ei ole vielä olemassa parantavaa rokotetta, ja varotoimenpiteitä suositellaan karanteenin ja tarkkailumenettelyjen avulla. Myös yhtälön (33) mukainen peruslisääntymisluku ( 0 < 1) osoittaa, että sekundaaritartuntojen vähenemisen mahdollisuus on olemassa, kun väestön ilmaantuvuusasteen ja tarkkailumenettelyllä karanteeniin asetetun tartunnan saaneen väestön kokonaismäärän välinen suhde. Pyrkimys arvioida tautitasapainoa osoittaa, että ellei hallitus, päätöksentekijät ja sidosryhmät toteuta määrätietoisia ponnisteluja, maailma tuskin olisi COVID-19-koronaviruksen kaislikko, ja leviäminen edelleen on uhkaavaa, ja tartuntanopeus kasvaa edelleen huolimatta lisääntyneestä toipumisasteesta, koska rokotetta ei tällä hetkellä ole.

**Tulos**

MATEMAATTISET ENNUSTEET COVID-19:STÄ MAAILMANLAAJUISENA PANDEMIANA.

**Esimerkki 1.4747**

Tavoite: Tarkoituksena oli tutkia keuhkojen toimintaa, liikuntakykyä ja terveyteen liittyvää elämänlaatua vakavasta akuutista hengitystieoireyhtymästä (SARS) selviytyneiden keskuudessa. Menetelmät: Arvioimme Prince of Walesin sairaalassa Hongkongissa eloonjääneitä, joilla oli vahvistettu SARS, 3, 6 ja 12 kuukautta oireiden alkamisen jälkeen. Arvioimme keuhkojen tilavuutta (keuhkojen kokonaiskapasiteetti [TLC], vitaalikapasiteetti, jäännöstilavuus, toiminnallinen jäännöskapasiteetti), spirometriaa (FVC, FEV 1 ), keuhkojen diffuusiokapasiteettia hiilimonoksidille (DLCO), hengityslihasten sisään- ja uloshengitysvoimaa, 6 minuutin kävelymatkaa (6MWD), rintakehän röntgenkuvausta (CXR) ja HRQoL:ää lääketieteellisen tulostutkimuksen (Medical Outcomes Study) 36-Item Short-Form General Health Survey -kyselylomakkeella. Tulokset: Sarja-arviointeihin osallistui 97 potilasta. Miespotilaita oli 39 ja naispotilaita 58, ja 63 potilasta (70 %) oli terveydenhuollon työntekijöitä (keski-ikä 36,9 vuotta [SD 9,5 vuotta]; painoindeksi 23,7 kg/m 2 [SD 4,0 kg/m 2 ]). Yhden vuoden kohdalla 27 potilaalla (27,8 %) oli epänormaali CXR-löydös. Neljällä potilaalla (4,1 %), viidellä potilaalla (5,2 %) ja 23 potilaalla (23,7 %) FVC-, TLC- ja DLCO-arvot olivat alle 80 % ennustetuista arvoista. 6MWD 12 kuukauden kohdalla oli 511,0 m (SD, 89,8 m), mikä oli suurempi kuin 3 kuukauden kohdalla (keskimääräinen ero 47,0 m; 95 %:n luottamusväli [CI] 31,8-62,1 m; p < 0,01) mutta ei eroa 6 kuukauden kohdalla (keskimääräinen ero 9,7 m; 95 %:n CI, ؊ 4,4-23,8 m; p ؍ 0,18). 6MWD oli alhaisempi kuin samanikäisillä normaaleilla kontrollihenkilöillä, ja HRQoL oli heikentynyt 12 kuukauden kohdalla. Potilailla, jotka joutuivat tehohoitoon (n ؍ 31), oli korkeammat CXR-pisteet (1,6 [SD, 3,1]; vs. 0,4 [SD, 1,1]; p ؍ 0,04) ja alhaisemmat prosentuaaliset osuudet ennustetusta FVC:stä, TLC:stä ja DLCO:sta kuin potilailla, jotka eivät joutuneet tehohoitoon, mutta eroja 6MWD:n ja terveydentilan suhteen ei ollut. Päätelmät: Merkittävää DLCO:n heikentymistä todettiin 23,7 prosentilla eloonjääneistä 1 vuoden kuluttua sairauden alkamisesta. SARSista selviytyneiden liikuntakyky ja terveydentila olivat huomattavasti heikommat kuin normaaliväestön. (CHEST 2005; 128:2247-2261) Avainsanat: vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä; keuhkojen toiminta; toimintakyky; elämänlaatu Lyhenteet: ANOVA ϭ varianssianalyysi; BMI ϭ painoindeksi; BOOP ϭ bronchiolitis obliterans organizing pneumonia; BP ϭ ruumiillinen kipu; CI ϭ luottamusväli; CPET ϭ kardiopulmonaalinen rasituskoe; CRP ϭ C-reaktiivinen proteiini; CXR ϭ rintakehän röntgenkuva; Dlco ϭ keuhkojen diffuusiokapasiteetti hiilidioksidille; FEF 25-75 ϭ pakotettu uloshengitysvirtaus, midexpiratorinen vaihe; FRC ϭ toiminnallinen jäännöskapasiteetti; GH ϭ yleinen terveys; HCW ϭ terveydenhuollon työntekijä; HK ϭ Hongkong; HRCT ϭ korkean resoluution CT; HRQoL ϭ terveyteen liittyvä elämänlaatu; IQR ϭ interkvarttiiliväli; Kco ϭ keuhkojen hiilidioksidin diffuusiokapasiteetti, joka on mukautettu alveolitilavuuteen; LDH ϭ laktaattidehydrogenaasi; LOS ϭ oleskelun pituus; MH ϭ mielenterveys; Pemax ϭ suurin staattinen uloshengityspaine; Pimax ϭ suurin staattinen sisäänhengityspaine; PF ϭ fyysinen toimintakyky; RE ϭ emotionaalisista ongelmista johtuva toimintarajoitus; RP ϭ fyysisistä ongelmista johtuva toimintarajoitus; RV ϭ jäännöstilavuus; SARS ϭ vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä; SF ϭ sosiaalinen toiminta; SF-36 ϭ Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form General Health Survey; TLC ϭ total lung capacity; Va ϭ alveolar volume; VC ϭ vital capacity; VT ϭ vitality; 6MWD ϭ 6-min walk distance; 6MWT ϭ 6-min walk test T ämän vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) ilmaantuminen Etelä-Kiinassa marraskuussa 2002 ja sen maailmanlaajuinen puhkeaminen vuonna 2003 yllätti lääketieteen ammattilaiset. 1-3 SARS-koronaviruksen viruskuormitusta koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että virusmäärät olivat suurimmillaan toisella sairausviikolla, kun potilaat saivat sairaalahoitoa, ja näin ollen terveydenhuollon työntekijät olivat erityisen alttiita tartunnalle potilaita hoitaessaan. 4, 5 SARSin sairastuvuutta korostaa havainto, että vaikka vain 10 prosenttia koko keuhkokentästä oli konsolidoitunut, 50 prosenttia potilaista tarvitsi lisähappea.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän 1 vuoden vaikutus keuhkojen toimintaan, liikuntakykyyn ja elämänlaatuun eloonjääneiden kohortissa\* \* \*Tulevien infektiotautien keskuksesta (tohtorit ja Tam) sekä diagnostisen radiologian ja elinten kuvantamisen keskuksesta (Diagnostic Radiology and Organ Imaging)

**Esimerkki 1.4748**

Taustaa: Sen jälkeen, kun Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) -infektiosta ilmoitettiin ensimmäisen kerran vuonna 2012, sen tarttuvuutta ja vakavuutta on analysoitu monissa tutkimuksissa. Näiden tutkimusten menetelmät ja tulokset ovat kuitenkin vaihdelleet, eikä MERS:stä ole tehty järjestelmällistä katsausta. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan MERS:n ominaisuuksia ja siihen liittyviä riskitekijöitä. Menetelmä: Haimme kansainvälisistä (PubMed, ScienceDirect, Cochrane) ja korealaisista tietokannoista (DBpia, KISS) englannin- tai koreankielisiä artikkeleita käyttäen termejä "MERS" ja "Middle East respiratory syndrome". Analysoitiin vain ihmistutkimuksia, joissa oli > 20 osallistujaa, jotta voitiin sulkea pois tutkimukset, joissa oli vähän osallistujia. Epidemiologiset tutkimukset, joissa oli tietoa MERS:n tarttuvuudesta ja vakavuudesta, sekä tutkimukset, jotka sisälsivät MERS:n riskitekijöitä, otettiin mukaan. Tulokset: Mukaan otettiin yhteensä 59 tutkimusta. Useimmissa Saudi-Arabiassa tehdyissä tutkimuksissa raportoitiin korkeampi kuolleisuus (22-69,2 %) kuin Etelä-Koreassa tehdyissä tutkimuksissa (20,4 %). Saudi-Arabiassa R 0 -arvo oli yhtä tutkimusta lukuun ottamatta kaikissa tutkimuksissa < 1, kun taas Etelä-Koreassa R 0 -arvo oli alkuvaiheessa 2,5-8,09 ja laski myöhemmässä vaiheessa < 1:een. Itämisaika oli Saudi-Arabiassa 4,5-5,2 päivää ja Etelä-Koreassa 6-7,8 päivää. Kesto taudin puhkeamisesta oli 4-10 päivää varmistumiseen, 2,9-5,3 päivää sairaalahoitoon, 11-17 päivää kuolemaan ja 14-20 päivää kotiutumiseen. Iäkkäämpi ikä ja samanaikainen sairaus olivat yleisimmät tekijät, jotka liittyivät MERS-infektioon, vakavuuteen ja kuolleisuuteen. Päätelmät: MERS:n tarttuvuus ja vakavuus vaihtelivat taudinpurkausalueen ja potilaan ominaisuuksien mukaan. MERS-riskiä arvioivissa lisätutkimuksissa olisi otettava huomioon nämä tekijät.

**Tulos**

MERS:n leviäminen ja riskitekijät: järjestelmällinen katsaus.

**Esimerkki 1.4749**

Sata kuusikymmentä Escherichia coli -isolaattia, jotka saatiin Slovakian eri osista peräisin olevista ripuliporsaista, tutkittiin F4-, F5-, F6- ja F41-fimbriaalisia adheiineja koodaavien geenien esiintymisen ja hemolyyttisen aktiivisuuden varalta. Polymeraasiketjureaktiotestien mukaan 74 (46 %) E. coli -isolaattia oli positiivisia alukkeille, joilla havaittiin fimbrioli-adheiineja koodaavia geenejä. Näistä 74:stä isolaatista 64 oli positiivisia F4+ -geeneille, neljä F5+ -geeneille, viisi F6+ -geeneille ja yksi sekä F41+- että F5+ -adheiineille.

**Tulos**

Ripulista kärsivistä slovakialaisista porsaista eristettyjen Escherichia coli -kantojen fimbrioliadhesiineja koskeva genotyypin määritys.

**Esimerkki 1.4750**

Evermann, J.F., McKeirnan, A.J. ja Ott, R.L., 1991. Näkökulmia kissan suolistoperäisen koronaviruksen epitsootiologiaan ja kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen patogeneesiin. Vet. Microbiol., 28: 243-255. Tässä katsauksessa esitetään joitakin nykyisiä ajatuksia kissojen koronavirusten, kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen viruksen (FIPV) ja kissan koronaviruksen (FECV) epitsootiologiasta, ja siinä keskitytään ensisijaisesti näiden virusten patogeneesiin luonnossa. Vaikka FIPV:n tautia aiheuttavat mekanismit tunnetaan edelleen puutteellisesti, kirjallisuudessa on viime vuosikymmenen aikana julkaistu merkittäviä artikkeleita, jotka tarjoavat kehyksen, jonka pohjalta voidaan esittää uskottavia selityksiä. Esitetään kaksi käsitystä, jotka pyrkivät selventämään FIPV:n patogeneesiä ja voivat samalla toimia sysäyksenä lisätutkimuksille. Ensimmäiseen liittyy Pedersenin vuonna 1981 alun perin esittämä hypoteesi, jonka mukaan FIPV on peräisin FECV:stä viruksen lisääntyessä ruoansulatuskanavassa. Toinen liittyy limakalvon immuunijärjestelmän ainutlaatuiseen mekanismiin, jota kutsutaan suun kautta tapahtuvaksi toleranssiksi ja joka normaalioloissa edistää eritysimmuniteetin tuotantoa ja tukahduttaa systeemisen immuniteetin tuotantoa. FIPV-infektion tapauksessa ehdotamme, että oraalinen toleranssi on tärkeää viruksen torjunnassa ruoansulatuskanavan tasolla. Kun suun kautta tapahtuva toleranssi häiriintyy, FIPV pystyy leviämään systeemisesti, mikä johtaa immuunivälitteiseen vaskuliittiin ja kuolemaan. Näin ollen voi olla mahdollista, että FIP:n kliiniset muodot johtuvat kahden tapahtuman yhdistelmästä, joista ensimmäinen on FIPV:n syntyminen FECV:stä ja toinen FIPV:n kyky kiertää suun kautta tapahtuva toleranssi.

**Tulos**

Näkökulmia kissan suolistoperäisen koronaviruksen epitsootiologiaan ja kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen patogeneesiin.

**Esimerkki 1.4751**

Coronavirus-soluun pääsyn ohjelmat sisältävät viruksen ja solukalvon fuusioita, joita viruksen piikkiproteiinit (S-proteiinit) välittävät. Coronaviruksen S-proteiinit saavat kalvofuusiokompetenssin reseptorivuorovaikutusten, proteolyysin ja endosomeissa tapahtuvan happamoitumisen avulla. Tässä katsauksessa kuvataan tämänhetkinen tietämyksemme S-proteiineista, niiden vuorovaikutuksesta näiden sisäänpääsyn laukaisevien tekijöiden kanssa ja niiden reaktioista. Keskitymme reseptoreihin ja proteaaseihin sisäänpääsyn käynnistämisessä ja korostamme tyypin II transmembraanisia seriiniproteaaseja (TTSP), joiden tiedetään aktivoivan useita virusfuusion proteiineja. Nämä ja muut proteaasit ovat välttämättömiä tekijöitä, jotka mahdollistavat koronaviruksen tartunnan, koska ne ovat mahdollisesti solupinnan reseptorien läheisyydessä ja näin ollen valmiita jakamaan sisään tulevia piikkiproteiineja fragmentteihin, jotka taittuvat uudelleen kalvofuusion välittämiseksi. Katsauksen lopuksi todetaan, miten koronaviruksen sisäänpääsyn ymmärtäminen vaikuttaa viruslääkehoitoihin.

**Tulos**

Ready, Set, Fuse! Coronaviruksen piikkiproteiini ja fuusiokompetenssin hankkiminen

**Esimerkki 1.4752**

Useimmat hiiren hepatiittiviruskannat (MHV) tarttuvat nimensä mukaisesti maksaan. Useat hiirikannat ovat kuitenkin trooppisia keskushermostoon (CNS) ja aiheuttavat enkefaliittia ja sitä seuraavaa CNS:n demyelinaatiota. Keskushermoston demyelinaatiolla on patologisia yhtäläisyyksiä ihmisen keskushermoston demyelinoivien sairauksien, kuten multippeliskleroosin (MS), kanssa. Siksi näitä viruksia käytetään tutkimaan immuunijärjestelmän roolia virusten poistumisessa keskushermostosta, keskushermoston demyelinaatiossa ja remyelinaatiossa. On kuitenkin edelleen epäselvää, miten MHV aiheuttaa demyelinaatiota ja missä määrin immuunijärjestelmällä on merkitystä tässä patologiassa. Tässä tarkastelemme tätä vanhaa tietoa MHV:lle maksassa ja keskushermostossa annetun immuunivasteen yhteydessä keskittyen tutkimuksiin, jotka on julkaistu viimeisten viiden vuoden aikana. Journal of NeuroVirology (2002) 8, 76-85.

**Tulos**

Hiiren hepatiittivirus - viruksen aiheuttaman keskushermoston demyelinaation malli.

**Esimerkki 1.4753**

Interferonit (IFN) löydettiin viruslääkkeiksi 50 vuotta sitten, ja sen jälkeen on tapahtunut valtavaa edistystä. Nykyään IFN:ien (erityisesti tyypin I IFN:ien) on katsottu olevan sytokiineja, jotka yhdistävät synnynnäisen ja adaptiivisen immuniteetin pian sen jälkeen, kun tartunnan saanut isäntä on tunnistanut patogeeniin liittyvät molekyylimallit (PAMP). Erityisesti tyypin I IFN:n tuotannon yhdistävä mekanismi on vahvistettu synnynnäisen immuunijärjestelmän havaitsemisen yhteydessä. Näin ollen TLR 3, 4, 7 ja 9 yhdistävät PAMP:ien endosomaalisen tunnistamisen tyypin I IFN-vasteisiin, ja tämän mekanismin on osoitettu plasmasytoidisissa dendriittisoluissa olevan riippuvainen PI3K/mTOR/S6K-reitistä. On syytä huomata, että patogeenien tunnistaminen käynnistää hienosäädetyn kontrolloidun ohjelman, johon ei kuulu ainoastaan antiviraalisten (IFN) ja pro-inflammatoristen sytokiinien tuotanto antiviraalisen vasteen käynnistämiseksi, vaan joka myös signaloi vasteen lopettamisesta sytokiinisignaalien suppressorien (SOCS) induktion kautta. SOCS puolestaan on TAM-reseptorien (proteiinityrosiinikinaasireseptorit TYRO3, AXL ja MER) tiukan säätelyn alainen, ja niiden aktivoituminen suojaa siten isäntää autoimmuunisairauksien uhilta.

**Tulos**

Nykyinen katsaus Interferonit: Interferonit: Signaalien välittäminen, viruksen torjunta ja viruksen kiertäminen.

**Esimerkki 1.4754**

Johdanto: Se vaikuttaa suhteettoman paljon ihmisiin, jotka elävät ahtaissa oloissa, kuten sotilaskoulutuskeskuksissa, koulujen asuntoloissa ja vankiloissa. Rokotteita on käytetty suojautumaan ARD:ltä, mutta ne eivät ole aina saatavilla tai tehokkaita. Vuosina 2000-2004 tutkittiin tartuntatautien ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä (NOVARDIs), jotka eivät ole rokotteita ja jotka koskevat henkilökohtaisia toimenpiteitä, hallinnollisia valvontatoimia ja teknisiä valvontatoimia, koskevaa lääketieteellistä kirjallisuutta. Väestöpohjaisia tutkimuksia, jotka tehtiin yhteisöympäristössä (muualla kuin terveydenhuollossa), tarkasteltiin yksityiskohtaisesti NOVARDI-toimien tehokkuuden arvioimiseksi. Budjetti- ja logistiset tekijät sekä hyväksyttävyys otettiin huomioon laadittaessa suosituksia NOVARDIn toteuttamiseksi sotilaskoulutuskeskuksissa. Tutkimuksessa tarkasteltiin 38 väestöpohjaista tutkimusta, jotka sisältyivät 35 julkaisuun. Kolme tutkimusta sisälsi tietoja useista NOVARDI-ohjelmista. Yhdeksässä tutkimuksessa tuettiin käsihygieniaan liittyvien henkilökohtaisten toimenpiteiden käyttöä. Kymmenessä tutkimuksessa tuettiin hallinnollisia valvontatoimenpiteitä, kuten sotilaskoulutusyksiköiden ryhmittelyä yksiköiden välisten kosketusten vähentämiseksi (4 tutkimusta), riittävän henkilökohtaisen tilan tarjoamista tungoksen vähentämiseksi (5) ja sänkyjen välisiä kangasaitoja (1). 14 tutkimusta tuki teknisten valvontatoimenpiteiden käyttöä, kuten sisäilman laimennuksen ja ilmanvaihdon lisäämistä (2), pölyntorjuntaa (4) ja ilman sterilointia (8). Päätelmät: Käsihygienian edistäminen ja ahtauden vähentäminen tarjoamalla riittävästi asuintilaa ja ryhmittämällä koulutusyksiköt kohortteihin voi olla hyödyllistä hengityselinsairauksien torjunnassa. Näitä toimenpiteitä sekä UV-valoja ja ilmanlaimennusta/ilmanvaihtoa on arvioitava edelleen kontrolloiduissa tutkimuksissa niiden tehokkuuden arvioimiseksi. NOVARDI-ohjelmista voisi olla hyötyä sotilaille ja muille läheisessä kontaktissa eläville väestöryhmille. (Am J Prev Med 2005;28(3):305-316).

**Tulos**

Valitut muut kuin rokotteet tarttuvien akuuttien hengitystiesairauksien ehkäisemiseksi toteutettavat toimet

**Esimerkki 1.4755**

Vaikka flavivirukset ovat edelleen ihmisten systeemisten infektioiden johtava syy maailmanlaajuisesti, näiden hyttysten välittämien virusten silmäoireita pidetään suhteellisen harvinaisina osittain siksi, että niistä ei ole raportoitu riittävästi. Viimeaikaiset Zika-viruksen (ZIKV) taudinpurkaukset, joiden on todettu aiheuttavan useita silmän poikkeavuuksia, kuten sidekalvotulehdusta, verkkokalvon verenvuotoja, chorioretinal atrofiaa, posteriorista uveiittia, näköhermotulehdusta ja makulopatioita, ovat kuitenkin herättäneet merkittävää kiinnostusta flavivirusten, myös ZIKV:n, patogeneesin ymmärtämiseen silmässä. Tässä katsauksessa esitetään ensin yhteenveto nykyisistä tiedoista tärkeimmistä flaviviruksista (Dengue, Länsi-Niilin virus, keltakuume ja Japanin enkefaliitti), joiden on raportoitu aiheuttavan silmäoireita ihmisillä, painottaen viimeaikaisia ZIKV-epidemioita. Toiseksi, koska silmä on immuuniprivilegio-elin, se on suojattu systeemisiltä infektioilta veren ja verkkokalvon välisten esteiden (BRB) ansiosta. Näin ollen keskustelemme siitä, miten flavivirukset muokkaavat verkkokalvon synnynnäistä vastetta ja rikkovat suojaavan BRB:n aiheuttaakseen silmän tai verkkokalvon patologiaa. Lopuksi kuvaamme ZIKV:n hiljattain tunnistettuja infektiosignaaleja ja keskustelemme siitä, voivatko nämä systeemibiologisesti ennustetut geenit tai signaalireitit (esim. soluaineenvaihdunta) vaikuttaa silmän ilmentymien patogeneesiin ja auttaa kehittämään silmän antiviraalisia hoitoja ZIKV:tä ja muita flaviviruksia vastaan.

**Tulos**

Esiin nousevien flavivirusten ja veri-verisuoniesteen silmän ilmentymät

**Esimerkki 1.4756**

Vaikka tärkeimpiin verensiirron kannalta merkityksellisiin viruksiin, kuten HIV:hen, liittyvä verensiirtoriski on nykyään hyvin pieni, viimeisten 20 vuoden aikana tietoisuus uusien tartuntatautien aiheuttamasta uhkasta veren turvallisuudelle on kasvanut, ja useiden näistä taudeista tiedetään olevan tai mahdollisesti olevan verensiirtoon tarttuvia. Kahta julkaistua mallia EID:n aiheuttaman verensiirtoriskin arvioimiseksi, Biggerstaff-Petersen-mallia (Biggerstaff-Petersen-malli) ja EUFRAT-työkalua (European Upfront Risk Assessment Tool), on sovellettu useisiin EID:n taudinpurkaustilanteissa. Kuvaamme ja vertailemme molempien mallien metodologisia periaatteita ja tuomme esiin niiden yhtäläisyyksiä ja eroja. Keskustelemme myös näiden kahden mallin tulosten vertailun asianmukaisuudesta. EID:n TT-riskin kvantifiointi voi auttaa tekemään päätöksiä riskinhallintastrategioista ja niiden kustannustehokkuudesta. Lopuksi esitämme laadullisen riskinarvioinnin zikavirukselle (ZIKV), joka on EID:n aiheuttaja ja joka on aiheuttanut useita taudinpurkauksia vuodesta 2007 lähtien. Viimeisimmässä ja kaikkien aikojen suurimmassa taudinpurkauksessa on raportoitu useita todennäköisiä verensiirron kautta tarttuvan ZIKV:n tapauksia, mikä osoittaa, että se on verensiirron kautta tarttuva ja siten riski veren turvallisuudelle. Keskustelemme siitä, miksi ZIKV:n TT-riskin kvantitatiivinen mallintaminen on tällä hetkellä ongelmallista. Kruunu

**Tulos**

Kehittyvät tartuntataudit ja veren turvallisuus: Transfuusion ja tartunnan leviämisriskin mallintaminen.

**Esimerkki 1.4757**

Tässä tutkimuksessa pyrittiin pääasiassa määrittämään coxsackievirus B3:n (CVB3) solureseptoriproteiinien ilmentymisen ja jakautumisen sekä hiiren aivosolujen alttiuden väliset suhteet Balb/c-hiirten sikiökehityksen aikana. Immunoblot-analyysi sikiöuutteista osoitti, että CVB3-reseptoriproteiinit ilmentyivät ensimmäisen kerran sikiövaiheen 14. päivänä ja että solureseptorin maksimaalinen ilmentyminen tapahtui lähellä sikiöaikaa tai vastasyntyneenä. Tulokset viittasivat myös siihen, että vastasyntyneen hiiren aivokudos ilmentää paljon suurempia määriä viruksen reseptoriproteiineja kuin muut kudokset. In vitro -tutkimukset osoittivat, että sekä hiiren neuronit että astrosyytit voivat saada tartunnan kahdesta CVB3-kannasta, pantrooppisesta CVB3 Nancy -kannasta (CVB3N) ja myokardiotrooppisesta CVB3 Woodruff -kannasta (CVB3W). CVB3N kuitenkin monistui ja kasvoi korkeaksi titteriksi primaarisissa astrosyyttiviljelmissä ja primaarisissa hermosoluviljelmissä, kun taas primaariset astrosyyttiviljelmät olivat suhteellisen resistenttejä CVB3W:lle. Viruksen sitoutumismääritykset osoittivat, että CVB3N sitoutui nopeammin ja suuremmissa määrin hiiren aivosoluihin kuin CVBW. Näillä kahdella viruskannalla todettiin kuitenkin olevan sama reseptorispesifisyys viruskilpailutesteissä. CVB3:n viruksen sitoutumiskohtien määrä vastasyntyneen hiiren aivosoluissa oli noin 1,8 x 104 solua kohti. Tiedot viittaavat siihen, että solureseptorien ensisijainen ilmentyminen vastasyntyneiden hiirten aivosoluissa saattaa liittyä niiden suureen alttiuteen CVB3-infektiolle.

**Tulos**

Coxsackievirus B3:n reseptorien ilmentyminen ja jakautuminen Balb/c-hiiren sikiökehityksen aikana ja niiden aivosoluissa viljelyssä.

**Esimerkki 1.4758**

Taustaa: Kiinassa on vuoden 2010 lopusta lähtien esiintynyt laajamittaisia virusten aiheuttamia vakavan ripulin tautipesäkkeitä sioilla. Epidemioista vastuussa olevien ripuliin liittyvien virusten esiintyvyyden ja geneettisen evoluution tutkimiseksi testattiin yhteensä 2987 kenttäripulinäytettä, jotka kerättiin 168 sikatilalta viidestä Etelä-Kiinan maakunnasta vuosina 2012-2018. Tulokset: Sian epidemiaripulivirus (PEDV) oli yleisin havaittu virus, jonka esiintyvyys oli 50,21-62,10 prosenttia näytteissä ja 96,43 prosenttia (162/168) tiloissa. Sian deltacoronavirus (PDCoV) oli toiseksi yleisin virus, jonka esiintyvyys vaihteli 19,62-29,19 prosentin välillä näytteissä ja 70,24 prosentin (118/168) välillä tiloissa. Sekä tarttuvaa gastroenteriittivirusta (TGEV) että sian rotavirusta (PoRV) havaittiin alhaisilla esiintyvyysluvuilla, jotka olivat alle 3 prosenttia näytteissä ja 10,12 prosenttia tiloissa. Tässä tutkimuksessa tunnistimme äskettäin ilmaantuneen sikojen akuutin ripulin oireyhtymän koronaviruksen (SADS-CoV) Etelä-Kiinassa sijaitsevan Fujianin maakunnan porsaiden ripulinäytteistä, ja SADS-CoV:n esiintyvyys oli 10,29 prosenttia (7/68). Näiden ripuliin liittyvien virusten samanaikaiset tartunnat olivat yleisiä. Yleisin samanaikainen tartunta oli PEDV ja PDCoV, ja sen keskimääräinen toteamisaste oli 12,72 prosenttia (380/2987, vaihteluväli 8,26-17,33 prosenttia). Fylogeneettinen analyysi osoitti, että Etelä-Kiinassa viimeisten 7 vuoden aikana levinneet PEDV:t olivat klusteroituneet genotyypin IIa PEDV:n muunnoskantojen kanssa. Yleisimmät mutaatiot esiintyivät tällä hetkellä kentällä kiertävien PEDV-kantojen piikkigeenin kollagenaasi-ekvivalentti- (COE) ja epitooppialueilla. PDCoV-kantojen geneettiset sukulaisuussuhteet olivat läheistä sukua kiinalaisille kannoille, lukuun ottamatta Yhdysvalloissa, Etelä-Koreassa, Thaimaassa ja Laosissa esiintyviä kantoja. Päätelmät: Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että PEDV-, PDCoV- ja SADS-CoV-variantit olivat sikojen ripulin johtavia etiologisia aiheuttajia, ja patogeenisten suolistoperäisten CoV:ien joko mono- tai yhteisinfektiot olivat yleisiä Etelä-Kiinan sioissa vuosina 2012-2018. Näin ollen sikojen virusperäisen ripulin tehokkaaseen ehkäisyyn ja valvontaan olisi kiinnitettävä merkittävää huomiota.

**Tulos**

Sian ripuliin liittyvien virusten esiintyvyys ja fylogeneettinen analyysi Etelä-Kiinassa vuosina 2012-2018.

**Esimerkki 1.4759**

Hengitysteiden epiteelisolujen apikaaliset ja basolateraaliset pinnat osoittavat suuntautuneita vasteita patogeenialtistukseen in vivo. Näin ollen ihanteelliset in vitro -mallit, joilla tutkitaan solujen vasteita hengitystiepatogeeneille, polarisoituvat muodostaen apikaalisia ja basolateraalisia pintoja. Yksi tällainen malli on erilaistuneet normaalit ihmisen keuhkoputkien epiteelisolut (NHBE). Tämä järjestelmä vaatii kuitenkin keuhkokudosnäytteitä, asiantuntemusta epiteelisolujen eristämiseen ja viljelyyn kudoksesta sekä aikaa ilma-neste-rajapinnan kulttuurin luomiseen. Calu-3-solut, jotka on johdettu ihmisen keuhkoputkien adenokarsinoomasta, ovat vaihtoehtoinen malli, jolla voidaan tutkia proksimaalisten hengitysteiden epiteelisolujen vastetta hengitystieärsytykseen Turvallisuustoimenpiteet: Kaikki toimenpiteet on suoritettava bioturvallisuuskaapissa käyttäen steriiliä viljelytekniikkaa.

**Tulos**

Polarisoitujen ihmisen hengitysteiden epiteelisolujen Calu-3-solujen nestepeitteisen kulttuurin luominen isäntäsolujen vasteen tutkimiseksi hengitystiepatogeeneille in vitro -menetelmällä.

**Esimerkki 1.4760**

RNA-interferenssi (RNAi-interferenssi) on prosessi, jossa kaksijuosteinen RNA indusoi homologisen lähetti- RNA:n transkription jälkeisen sekvenssispesifisen hajoamisen. Tässä tutkimuksessa sovellettiin RNAi-tekniikkaa kissojen immuunikatoviruksen (FIV) lisääntymisen estämiseksi. Neljä pientä häiritsevää RNA:ta (siRNA), jotka ovat homologisia FIV:n gag-geenin kanssa, syntetisoitiin ja transfektoitiin kroonisesti FIV:llä infektoituneeseen kissan fibroblastiseen solulinjaan (CRFK/FIV). Nämä synteettiset siRNA:t estivät tehokkaasti FIV:n replikaation. Seuraavaksi tutkittiin FIV-spesifisen lyhyen hiusneula-RNA:n (shRNA) retrovirusvektorivälitteisen siirron vaikutusta FIV:n replikaatioon kroonisesti FIV:llä infektoituneessa kissan T-solulinjassa (FL4). FIV-spesifisen shRNA:n retrovirusvektorivälitteisen siirron osoitettiin estävän selvästi FIV:n replikaatiota FL4-soluissa. Nämä tulokset tarjoavat hyödyllistä tietoa RNAi-pohjaisen geeniterapiastrategian kehittämistä varten FIV-infektion hallitsemiseksi. #

**Tulos**

RNA-interferenssin soveltaminen kissan immuunikatoviruksen lisääntymisen estämiseksi kroonisesti infektoituneissa solulinjoissa.

**Esimerkki 1.4761**

MASP-1 MASP-2 MASP-3 MAp44 MAp19 Komplementtijärjestelmä a b s t r a k t Komplementtijärjestelmän lektiinireitillä on keskeinen rooli puolustautumisessa infektiivisiä organismeja vastaan. Kun mannaaniiniin sitoutuva lektiini (MBL), fikoliinit tai kollektiini 11 ovat sitoutuneet patogeenin pinnalla oleviin hiilihydraatteihin tai asetyloituihin jäännöksiin, MBL:ään liittyvien seriiniproteaasien 1 ja 2 (MASP-1 ja MASP-2) dimeerit aktivoivat proteolyyttisen kaskadin, joka huipentuu membraanihyökkäyskompleksin muodostumiseen ja patogeenin lyysiin. MASP-1:tä koodaavan pre-mRNA:n vaihtoehtoinen splikointi tuottaa kaksi muuta tuotetta, MASP-3:n ja MAp44:n, jotka säätelevät kaskadin aktivoitumista. Samanlaisen mekanismin avulla MASP-2:ta koodaava geeni tuottaa typistetyn MAp19-proteiinin. MASP1- ja MASP2-geenien polymorfismit liittyvät proteiinien seerumipitoisuuksiin ja toiminnalliseen aktiivisuuteen. Sen jälkeen, kun MASP:n puutoksesta raportoitiin ensimmäisen kerran vuonna 2003, lektiinireitin proteiinien puutokset on yhdistetty toistuviin infektioihin, ja useat polymorfismit on yhdistetty alttiuteen tai suojautumiseen tartuntataudeille. Tässä katsauksessa teemme yhteenvedon löydöksistä, jotka koskevat MASP-polymorfismien ja seerumin pitoisuuksien merkitystä bakteeri-, virus- ja alkueläinperäisissä tartuntataudeissa.

**Tulos**

MBL-assosioituneet seriiniproteaasit (MASP) ja tartuntataudit

**Esimerkki 1.4762**

Vuoden 2019 nCoV-epidemiasta on tullut maailmanlaajuinen terveysriski. Isännän deaminaasien suorittama muokkaus on synnynnäinen rajoitusprosessi virusten torjumiseksi, eikä vielä tiedetä, toimiiko se 15 koronavirusta vastaan. Tässä analysoimme RNA-sekvenssejä kahdelta Wuhan-potilaalta saaduista bronkoalveolaarisista huuhtelunesteistä. Tunnistamme nukleotidimuutoksia, jotka voivat olla merkkejä RNA:n muokkauksesta: ADAR-deaminaasien aiheuttamat adenosiini-inosiinimuutokset ja APOBEC:n aiheuttamat sytosiini-urasiilimuutokset. Eri ihmiselle vieraanvaraisten Coronaviridae-kantojen genomien mutaatioanalyysi paljastaa samankaltaisia malleja kuin 2019-nCoV 20 -transkriptomeissa havaittu RNA-editointikuvio. Tuloksemme viittaavat siihen, että sekä APOBECit että ADARit osallistuvat Coronavirusgenomin muokkaukseen, prosessiin, joka voi muokata sekä viruksen että potilaan kohtaloa.

**Tulos**

Todisteet RNA:n muokkauksesta vuoden 2019 uuden koronaviruksen transkriptomissa

**Esimerkki 1.4763**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin chikungunya-viruksen (CHIKV) proteiinien RNAi-suppressoriaktiivisuutta. Analysoimme systemaattisesti kaikki yhdeksän CHIKV-proteiinia RNAi-suppressoriaktiivisuuden varalta käyttäen Sf21 RNAi -anturisolulinjaan perustuvaa määritystä. Kahdella ei-rakenteellisella proteiinilla, nimittäin nsP2:lla ja nsP3:lla, havaittiin RNAi-suppressoriaktiivisuutta. Validoimme havainnot edelleen luonnollisissa isännissä, nimittäin Aedes- ja nisäkässolulinjoissa, ja edelleen EMSA:n ja Agrobacterium-infiltraation avulla GFP:n vaiennettuihin siirtogeenisiin tupakkakasveihin. Näistä proteiineista tunnistettiin myös RNAi-suppressoriaktiivisuuden maksimista vastaavat alueet. Näiden alueiden RNA:ta sitovat motiivit tunnistettiin ja niiden osallistumista RNAi-suppressioon arvioitiin käyttämällä kohdesuuntautunutta mutageneesiä. Näiden motiivien sekvenssikohdistus kaikkien tunnettujen alfavirus-lajien välillä osoitti, että nämä motiivit ovat säilyneet, mikä korostaa niiden samanlaista roolia myös muissa alfavirus-lajeissa. Näiden proteiinien RNAi-suppressoriaktiivisuuden validointia on vielä jatkettava, kunnes on luotu erityiset virusinfektiomallit. RNA-interferenssi (RNAi) on konservoitunut evolutiivinen mekanismi, joka on suunniteltu antamaan virusten vastainen puolustusjärjestelmä eri organismeissa kasveista, sienistä, niveljalkaisista ja sukkulamatoista 1-4 . Ilmiö, joka käynnistyy patogeenin tuottamalla kaksisäikeisellä RNA:lla (dsRNA) infektion yhteydessä, johtaa RNA-interferenssin hiljentämiskompleksin (RISC) aktivoitumiseen lataamalla dsRNA/siRNA:ta kompleksiin, mikä johtaa lopulta viruksen RNA:n pilkkomiseen 5,6,7 . RISC:n useat komponentit osallistuvat pilkkomiseen, joista tärkeimmät ovat ribonukleaasi III Dicer (DCR) ja argonaute-proteiini (AGO). Dicer vaikuttaa dsRNA:han tuottaakseen pientä RNA:ta (sRNA), joka latautuu AGO:lle, mikä johtaa pilkkoutumiseen 8,9 ; jotkut RNAi-reitit ovat kuitenkin riippumattomia Diceristä ja muut komponentit, kuten RNA-riippuvainen RNA-polymeraasi (RdRP), tuottavat lyhyitä RNA-transkripteja, jotka sitoutuvat suoraan AGO:hon 10 . Vastaavasti Piwi-reitistä, joka on erityisesti aktiivinen ituradalla, tiedetään nyt paljon 11 . Vastauksena kasvien ja hyönteisten RNAi:hin näissä järjestelmissä infektoivat virukset käyttävät joitakin omia proteiinejaan/jaksoelementtejään, jotka toimivat vastapainona viruksen RNAi:n vastaiselle reitille 12 . Nämä viral suppressors of RNAi (VSR) toimivat eri mekanismeilla, joko sitoutumalla pitkiin dsRNA:han ja suojaamalla niitä Dicerilta 7,13 tai lyhyiltä RNA:eilta 14 tai monitilamekanismeilla 15,16 . Hiljattain on osoitettu, että jotkin virukset koodaavat isäntäkohtaisia VSR:iä, mikä johtuu viruksen ja isännän yhteisevoluutiosta, mikä korostaa suppressorien aktiivisuuden analysoinnin tärkeyttä kyseisessä isännässä 17 . Lääketieteellisesti merkittävistä patogeenisistä viruksista arbovirukset muodostavat tärkeän virusten alaryhmän, koska niiden isäntävalinnat ovat monimutkaisia 18 . Nämä virukset, jotka koostuvat pääasiassa flavivirus- ja alfavirussuvuista,

**Tulos**

Chikungunya-viruksen proteiinien analyysi paljastaa, että ei-rakenteellisilla proteiineilla nsP2 ja nsP3 on RNA-interferenssin (RNAi) suppressoriaktiivisuutta OPEN

**Esimerkki 1.4764**

CLN kaulan imusolmuke Treg säätelytason T-solu BALF bronkoalveolaarinen huuhteluneste a b s t r a c t Tausta: IL-35 on äskettäin tunnistettu anti-inflammatoriseksi sytokiiniksi. Olemme aiemmin raportoineet, että hiiren IL-35:n ja ihmisen IgG1 Fc-fragmentin (rIL-35) rekombinanttifuusioproteiini vähentää Th2-sytokiinien (IL-4 ja IL-5) määrää in vitro. On kuitenkin epäselvää, voiko IL-35 vähentää nenän allergisia vasteita ja allergisen nuhan oireita in vivo. Menetelmät: IL-35:n in vivo -vaikutuksen tutkimiseksi hiirten allergiseen nuhaan hiiret herkistettiin ovalbumiinilla (OVA). Tämän jälkeen suoritettiin rIL-35:n intranasaalinen anto ja OVA:n intranasaalinen haaste. Nenäoireet arvioitiin viimeisen nenähaasteen jälkeen. Nenäkudos ja kaulan imusolmukkeet (CLN) kerättiin. Seerumin OVA-spesifinen IgE, OVA-spesifinen T-soluvaste ja OVA-antigeenin stimuloimien sytokiinien (IL-4, IL-5 ja IL-10) tuotanto mitattiin. Lisäksi mitattiin Foxp3:n transkriptiotaso ja CD4 þ CD25 þ-säätelytason T-solujen frekvenssi. Tulokset: rIL-35 esti merkittävästi aivastusten ja nenän hankausliikkeiden määrää. Se vähensi myös eosinofiilien määrää nenän limakalvolla ja vähensi merkittävästi OVA-spesifisen IgE:n tasoa, OVA-spesifisten T-solujen proliferaatiota sekä IL-4:n ja IL-5:n tuotantoa. Lisäksi rIL-35 lisäsi merkittävästi IL-10:n tuotantoa, Foxp3:n transkriptiotasoa ja CD4 þ CD25 þ-säätelytason T-solujen taajuutta. Päätelmät: Tämä tutkimus osoitti ensimmäistä kertaa, että rIL-35 estää nenän allergisia vasteita ja oireita hiirillä ja että rIL-35 lisää IL-10:n, Foxp3:n ja CD4 þ CD25 þ:n säätelytason T-solujen määrää CLN:ssä. Tämä tutkimus viittaa myös siihen, että IL-35:n intranasaalinen anto voi lieventää allergista nuhaa.

**Tulos**

IL-35:n intranasaalinen anto estää allergisia reaktioita ja oireita hiirillä, joilla on allerginen nuha.

**Esimerkki 1.4765**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ulkoistamistilannetta taiwanilaisissa sairaaloissa ja vertailla sairaaloiden omistussuhteiden ja akkreditointitasojen eroja. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa yhdistettiin kahdenlaisia menetelmiä: kyselylomaketutkimus ja syvähaastattelu kahdelle otossairaaloiden toimitusjohtajalle. Toinen sairaala on voittoa tavoittelematon ja toinen julkinen sairaala, ja tutkimusnäytteet ovat peräisin Taiwanin terveysministeriön vuosien 2005-2007 sairaalahyväksyntäluetteloista. Palautetut kyselylomakkeet analysoitiin STATISTICA ® 7.1 -ohjelmistolla. Ei-lääketieteellisten kohteiden tulokset osoittivat, että lääkinnällisen jätteen ja tavallisen roskan ulkoistamisen osuus oli korkein (94,6 prosenttia). Lahjatavarakauppa (75 prosenttia) ja liinavaatteet (73 prosenttia) seuraavat perässä, kun taas alhaisin ulkoistamisaste on yleishyödyllisten laitosten huollossa (13,5 prosenttia). Lääkinnällisten tarvikkeiden osalta korkein ulkoistamisaste on ambulanssiyksiköissä (51,4 prosenttia), ja hemodialyysikeskus seuraa perässä 50 prosentin osuudella. Ravitsemusosastoilla, apteekissa ja sairaanhoitoyksiköissä ulkoistamisaste on kuitenkin alle 3 prosenttia. Tämä osoittaa, että Taiwanin sairaalat ovat edelleen konservatiivisia halukkuudessaan ulkoistaa lääkinnällisiä tuotteita. Tyytyväisyyttä koskevan parittaisen t-testin tulokset osoittavat, että ei-lääketieteelliset kohteet saavat korkeamman pistemäärän kuin lääketieteelliset kohteet. Faktorianalyysi osoitti, että ei-lääketieteellisten kohteiden ulkoistamisen kolme merkittävää tekijää ovat "suorituskyky", "rahoitus" ja "henkilöresurssit". Lääketieteellisten kohteiden osalta kaksi tekijää ovat "toiminta" ja "tyytyväisyys". Tyytyväisyysmallin faktorikelpoisuuden ja luotettavuuden tutkimiseksi tarkemmin suoritettiin vahvistava faktorianalyysi (CFA) käyttäen rakenneyhtälömallinnusmenetelmää (SEM), ja todettiin, että malli sopii hyvin. Päätelmät: Sairaalat, erityisesti julkiset sairaalat, voivat hyötyä ulkoistamisesta kokoaikayksikön ja henkilöresurssien rajoitusten elvyttämiseksi.

**Tulos**

Tutkimus Taiwanin sairaaloiden ulkoistamisesta: kyselylomaketutkimus

**Esimerkki 1.4766**

Sen jälkeen, kun Alankomaissa raportoitiin vuonna 2008 Marburgin verenvuotokuumeen tuontitapauksesta, toteutettiin valvontatoimenpiteitä taudin leviämisen estämiseksi. Arvioidaksemme näiden toimenpiteiden seurauksia annoimme strukturoidun kyselylomakkeen 130:lle yhteyshenkilölle, jotka luokiteltiin joko korkean tai matalan riskin altistuneiksi tapauksen potilaan kehon nesteille. 130 yhteyshenkilöstä 77 (59,2 %) vastasi kyselyyn. Yhteensä 67 (87,0 %) 77:stä vastaajasta oli sitä mieltä, että lämpötilan seuranta ja raportointi oli tarpeen, ja tämä oli huomattavasti useammin riskiryhmään kuuluvien kuin matalan riskin yhteyshenkilöiden keskuudessa (p<0,001). Lämpötilan päivittäisen seurannan tiukka noudattaminen väheni 80,5 prosentista (62/77) viikolla 1 66,2 prosenttiin (51/77) viikolla 3. Yhteyshenkilöt ilmaisivat huolensa Marburgin verenvuotokuumeen kehittymisestä (58,4 %, 45/77) ja perheenjäsenen tartuttamisesta (40,2 %, 31/77). Suuren riskin kontaktit saivat huomattavasti korkeammat pisteet psykologisen vaikutuksen asteikolla (p<0,001) seurantajakson aikana ja sen jälkeen. Kansanterveysviranomaisten olisi erityisesti käsiteltävä valvontatoimenpiteiden seurauksia kontaktien jokapäiväiseen elämään.

**Tulos**

Marburgin verenvuotokuumetta sairastavan potilaan kontaktien valvontatoimenpiteiden takautuva arviointi

**Esimerkki 1.4767**

Retroviruksen kuoresta peräisin olevat proteiinit syncytin-1 ja syncytin-2 (syn1 ja syn2) ohjaavat istukan muodostumista ihmisellä muodostamalla syncytiotophoblastin, joka on rakenne, joka mahdollistaa äidin ja sikiön veren välisen vaihtorajapinnan raskauden aikana. Synsytiinien keskeisestä roolista huolimatta niiden toiminnan taustalla olevasta molekyylimekanismista tiedetään vain vähän. Raportoimme tässä syn1- ja syn2-transmembraaniyksiköiden ektodomeenien röntgenrakenteet, joissa on 6-helix-kimppu (6HB), joka on tyypillinen gammaretrovirus- ja filovirus-fuusioproteiinien fuusion jälkeiselle tilalle. Toisin kuin filoviruksissa, joiden fuusioglykoproteiini kiteytettiin sekä fuusion jälkeisessä että jousikuormitteisessa esifuusiomuodossa, synsytiinien esifuusiomuodon erittäin epävakaa luonne on estänyt rakennetutkimukset. Suoritimme proliinien skannauksen etsimällä syn1 6HB:n keskuskierteestä alueita, jotka sietävät kierteitä rikkovien jäännösten käyttöönottoa ja jotka edelleen taittuvat oikein esifuusion muodossa. Löysimme, että tällainen alue on todellakin olemassa, ja se sijaitsee kaksi a-helikaalista kierrosta a-kierroksen jälkeen keskuskierukkakierteessä - juuri siellä, missä filovirusten jousikuormitetun kierukan katkaisut sijaitsevat. Nämä mutantit olivat fuusioinaktiivisia, koska ne eivät pysty muodostamaan 6HB:tä, samaan tapaan kuin HIV Env:n "SOSIP"-mutantti, joka mahdollisti sen labiilin esifuusiomuodon korkearesoluutioisen rakenteellisen karakterisoinnin. Nämä tulokset avaavat nyt uuden mahdollisuuden luoda vakaampia variantteja synsytiinien ja muiden gammaretrovirusten kuoriproteiinien vaikeasti hahmotettavasta prefuusio-trimeristä rakenteellista karakterisointia varten.

**Tulos**

Ihmisen synsytiinien fuusion jälkeisen 6-helix-kimpun röntgenrakenteet ja niiden toiminnalliset vaikutukset

**Esimerkki 1.4768**

2 3 Halim Maaroufi 4 Institut de biologie intégrative et des systèmes (IBIS). Université Laval. Quebec. Kanada 5 Halim.maaroufi@ibis.ulaval.ca 6 7 ABSTRACT Uusi beetakoronavirus (SARS-CoV-2) on erittäin tarttuva ja voi aiheuttaa 8 vakavaa akuuttia hengitystiesairausoireyhtymää, joka on usein kuolemaan johtava, nimeltään covid-19. SARS-CoV-2:n infektiomekanismien parempi ymmärtäminen on kiireellinen 9 painopistealue, joka auttaa kehittämään 10 ennaltaehkäiseviä rokotteita ja terapeuttisia lääkkeitä, jotka ovat erittäin tärkeitä ihmisten terveyden ja sosioekonomisen 11 vakauden kannalta kaikkialla maailmassa. Koronaviruksen pintaglykoproteiinin piikkiä (S) pidetään 12 isännän spesifisyyden avaintekijänä, koska se välittää infektiota reseptorin tunnistamisen ja kalvofuusion 13 avulla. Tässä tutkimuksessa CoV-2:n S-proteiinin analyysi paljasti S1-alayksiköstä B56:ta sitovan LxxIxE:n kaltaisen 14 motiivin, joka voi rekrytoida isännän proteiinifosfataasia 2A (PP2A). Tämä motiivi puuttuu SARS-15 CoV:stä ja MERS-CoV:stä. PP2A on eukaryoottisolujen tärkein seriini-/treoniinifosfataasiperhe. 16 Fosfataasit ja kinaasit ovat suuria toimijoita pro-inflammatoristen vasteiden säätelyssä 17 patogeenisten infektioiden aikana. Lisäksi tutkimukset ovat osoittaneet, että virukset käyttävät useita strategioita kohdistaakseen 18 PP2A:n manipuloidakseen isännän antiviraalisia vasteita. Viimeisimmät tutkimukset ovat osoittaneet, että 19 SARS-CoV-2 osallistuu isännän jatkuvaan tulehdukseen. Näin ollen akuuttia 20 tulehdusta kontrolloimalla on mahdollista poistaa sen vaaralliset vaikutukset isäntään. Ponnisteluissa 21 covid-19:n torjumiseksi LxxIxE:n kaltaisen motiivin ja PP2A-B56:n sitoutumistaskun välinen vuorovaikutus voisi olla 22 kohde bioaktiivisen peptidin ja ligandin estäjien kehittämiseksi terapeuttisiin tarkoituksiin. 23 24 25

**Tulos**

SARS-CoV-2:n piikkiproteiini S1-alayksikkö sisältää LxxIxE:n kaltaisen motiivin, jonka tiedetään rekrytoivan isännän PP2A-B56-fosfataasia.

**Esimerkki 1.4769**

RNA-virusten joukossa järjestys Nidovirales erottuu edukseen, koska siihen kuuluvat virukset, joilla on suurimmat tällä hetkellä tunnetut RNA-genomit. Nidovirukset käyttävät monimutkaista RNA:n syntetisointikoneistoa, joka koostuu useista ei-rakenteellisista proteiineista (nsp). Yksi nidovirusten genomien laajenemisen oletetuista ajureista on DEDDh-perheeseen kuuluvan 3-5 eksoribonukleaasin (ExoN) läsnäolo. ExoN voi parantaa RNA-synteesin uskollisuutta korjaamalla RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin tekemiä nukleotidien sisällyttämisvirheitä. Seuraavassa tarkastelemme nykyistä käsitystämme ExoN:n evoluutiosta, rakenteesta ja toiminnasta. Suurin osa kokeellisista tiedoista on peräisin koronavirusten (CoV) ExoN-domeenia koskevista tutkimuksista, jotka käynnistyivät, kun ExoN tunnistettiin bioinformatiikkaan perustuen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) ja sen sukulaisten genomissa vuonna 2003. Vaikka oikolukuhypoteesia tukevia vakuuttavia tietoja on saatu biokemiallisista testeistä ja tutkimuksista, joissa käytettiin CoV-mutantteja, joista puuttuu ExoN:n toiminnallisuus, useimpien muiden nidovirusperheiden ExoN:n ominaisuuksia ei ole vielä karakterisoitu. Huomionarvoista on, että vain kahdesta CoV:stä, hiiren hepatiittiviruksesta (MHV) ja SARS-CoV:stä, saatiin elinkelpoisia ExoN:n tyrmäysmutaatioita, joiden RNA-synteesiin ja replikaatiokinetiikkaan ExoN:n puuttuminen vaikutti lievästi. Useissa muissa CoV-lajeissa ExoN:n inaktivointia ei siedetty, eikä knockout-mutantteja voitu pelastaa, kun ne käynnistettiin käänteisgeneettisellä järjestelmällä. Tämä viittaa siihen, että ExoN on kriittinen myös primaarisen viruksen RNA-synteesin kannalta, mikä ominaisuus sopii huonosti sellaisen entsyymin profiiliin, joka vain lisäisi pitkäaikaista replikaatiouskollisuutta. CoV:ssä ExoN sijaitsee bifunktionaalisessa replikaasin alayksikössä (nsp14), jonka C-terminaalisella osalla on (N7-guaniini)-metyylitransferaasiaktiivisuutta. SARS-CoV:n nsp14:n kiderakenne on valottanut näiden kahden domeenin välistä vuorovaikutusta ja nsp14:n vuorovaikutusta nsp10:n kanssa, joka on kofaktori, joka lisää voimakkaasti ExoN:n aktiivisuutta in vitro -määrityksissä. ExoN:n rakenne-toimintasuhteiden ja sen vuorovaikutusten selvittäminen edelleen muiden (virus- ja/tai isäntä-) CoV:n replikaatiokoneiston jäsenten kanssa on avainasemassa, kun halutaan ymmärtää entsyymin roolia viruksen RNA-synteesissä ja patogeneesissä, ja se voi edistää uusien lähestymistapojen suunnittelua uusien nidovirusten torjumiseksi.

**Tulos**

Nidoviruksen eksoribonukleaasin outo tapaus: Sen rooli RNA-synteesissä ja replikaation uskollisuudessa

**Esimerkki 1.4770**

Nykyinen 2019-nCoV-epidemian puhkeaminen etenee nopeasti [1] , vahvistettujen tapausten kumulatiivinen määrä Manner-Kiinassa on saavuttanut 80151, 47 204 (58,89 %) parantuneita tapauksia ja 2943 (3,67 %) kuolemantapauksia 2-mar-2020 mennessä, eikä erityistä lääkettä ole löydetty Coronavirus Disease 2019 -taudille. Useat kliinisen käytännön tulokset kuitenkin osoittivat, että perinteisellä kiinalaisella lääketieteellä (TCM) on merkittävä rooli COVID-19:n hoidossa, mikä tuo uutta toivoa COVID-19:n ehkäisyyn ja valvontaan. TCM:llä on pitkä historia, ja sillä on ollut korvaamaton rooli useiden epidemiasairauksien ehkäisyssä ja hoidossa. SARS-epidemian aikana vuonna 2003 TCM:n avulla saavutettiin myös merkittäviä terapeuttisia vaikutuksia. COVID-19:n hoitojakson aikana yli 3100 TCM:n lääkäriä lähetettiin Hubein maakuntaan, ja TCM-järjestelmä sisällytettiin COVID-19:n diagnosointia ja hoitoa koskeviin ohjeisiin [2], ja TCM-asiantuntijat osallistuivat täysimääräisesti koko pelastusprosessiin. TCM:n keittämistä, kiinalaista patenttilääketiedettä, akupunktiota ja muita TCM:n tyypillisiä hoitomuotoja käytettiin kattavasti, ja niitä hoidettiin pääasiassa oireyhtymän erittelyn perusteella. Erityiset TCM-osastot perustettiin ja nimetty sairaala perustettiin, ja lisäksi TCM-ryhmä osallistuu hoitoon kollektiivisesti. Tällä hetkellä TCM:n avulla hoidettujen vahvistettujen tapausten kokonaismäärä on 60 107 [3] . 102:ssa TCM:llä hoidetussa lievien oireiden tapauksessa kliinisten oireiden häviämisaika lyheni kahdella päivällä, ruumiinlämmön toipumisaika lyheni 1,7 päivällä, keskimääräinen sairaalassaoloaika lyheni 2,2 päivällä, CT-kuvauksen paranemisprosentti nousi 22:lla, kliininen paranemisprosentti nousi 33:lla, yleisten ja vakavien tapausten osuus väheni 27,4 prosentilla ja lymfosyyttien määrä kasvoi 70 prosentilla. 3 Lisäksi vakavien potilaiden hoidossa TCM:llä keskimääräinen sairaalassaoloaika ja aika, jolloin nukleiinihappo muuttuu negatiiviseksi, on lyhentynyt yli 2 päivää. Nykyisten hoitotulosten perusteella TCM on ehdottanut 2019-nCoV-keuhkokuumepotilaiden yleisten oireiden perusteella reseptin määräämistä, jotka todennäköisesti ovat tehokkaita, kuten qingfei paidu -keittosekoitus (QPD), gancaoganjiang-keittosekoitus, sheganmahuang-keittosekoitus, qingfei touxie fuzheng -resepti jne. QPD, joka koostui

**Tulos**

Perinteinen kiinalainen lääketiede COVID-19-hoitoon 1. Yhteenveto

**Esimerkki 1.4771**

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi 2 (ACE2) ilmentyy voimakkaasti munuaisten proksimaalisessa tubuluksessa, jossa se pilkkoo angiotensiiniä (Ang) II:ta Ang-(1-7):ksi. Virtsan ACE2-pitoisuudet nousevat diabeteksessa, mikä viittaa siihen, että ACE2 saattaa irrota tubulussoluista. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, irtoaako ACE2 proksimaalisista tubulussoluista, luonnehtia ACE2-fragmentteja ja tutkia irtoamisreittejä. Tutkimuksissa käytettiin hiiren proksimaalisten tubulussolujen primaariviljelmiä, ACE2-aktiivisuutta mitattiin synteettisellä substraatilla ja ACE2-fragmentteja analysoitiin immunobloteilla ja massaspektrometrisesti. Hiiren proksimaalisten tubulussolujen elatusaineissa havaittiin ajasta riippuvainen ACE2-aktiivisuuden kasvu, mikä viittaa konstitutiiviseen ACE2:n irtoamiseen. ACE2 havaittiin väliaineessa kahtena ,90 kDa- ja ,70 kDa-nauhana immunobloteissa. Täyspitkä ACE2 sen sijaan esiintyi ,100 kDa:ssa solulysaateissa tai hiiren munuaiskuoressa. Kahden deglykosyloituneen fragmentin massaspektrometriassa tunnistettiin hiiren ACE2:ta vastaavia peptidejä asemissa 18-706 ja 18-577. Peptidifragmentin 18-706 C-terminaali sisälsi ei-tryptisen kohdan, mikä viittaa siihen, että Met 706 on mahdollinen ACE2:n pilkkoutumiskohta. Solujen inkubointi korkeassa D-glukoosipitoisuudessa (25 mM) (ja vähäisemmässä määrin Ang II:ssa) 48-72 tunnin ajan lisäsi ACE2:n aktiivisuutta väliaineessa (p,0,001), ja tämä vaikutus estettiin disintegriinin ja metalloproteinaasin (ADAM)17 estolla. Korkea D-glukoosipitoisuus lisäsi ADAM17:n aktiivisuutta solulisaateissa (p,0,05). Nämä tiedot osoittavat, että kaksi glykosyloitua ACE2-fragmenttia irtoaa konstitutiivisesti hiiren proksimaalisista tubulussoluista. Korkea D-glukoosipitoisuus stimuloi ACE2:n irtoamista ainakin osittain ADAM17-välitteisen reitin kautta. Tulokset viittaavat siihen, että ACE2:n irtoaminen proksimaalisesta tubulaarisesta solusta voi lisääntyä diabeteksessa, mikä voi lisätä Ang II:n hajoamista tubuluksen luumenissa ja nostaa Ang-(1-7)-pitoisuuksia.

**Tulos**

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymi 2:n ektodomeenin irtoamisen karakterisointi hiiren proksimaalisista tubulaarisoluista.

**Esimerkki 1.4772**

Virusten eristämiseen ja lisäämiseen käytettävien kudosviljelytekniikoiden hiomisen jälkeen 1960-luvun puolivälistä lähtien eläinlääketieteellinen virologia on herättänyt paljon akateemista ja teollista kiinnostusta, ja siitä on nyt tullut merkittävä maailmanlaajuinen teollisuudenala, joka keskittyy suurelta osin rokotekehitykseen taloudellisesti merkittäviä elintarvike-eläinten virustauteja vastaan. Bioteknisiä lähestymistapoja on käytetty laajalti rokotteiden kehittämiseen. Vaikka monia virustauteja pystytään torjumaan rokottamalla, monilta puuttuu edelleen turvallisia ja tehokkaita rokotteita. Lisähaasteita akateemiselle, teollisuudelle ja hallituksille tuovat todennäköisesti myös lajinvaihtoon liittyvät virukset sekä luonnollisista mutaatioista johtuvat vakiintuneiden virusten virulenttien varianttien syntyminen. Myös virusten ekologia muuttuu, kun niiden kantajat sopeutuvat uusiin elinympäristöihin, kuten bluetongue-viruksen viimeaikainen tulo Eurooppaan on osoittanut. Tässä asiakirjassa kuvataan nykyiset rokotteet karjaa, hevosia ja lintuja varten lajeittain. Lisäksi käsitellään uusia lupaavia bioteknisiä lähestymistapoja, joissa käytetään käänteistä genetiikkaa, monistumattomia virusvektoreita, alfavirusvektoreita ja geneettisiä rokotteita yhdessä parempien adjuvanttien ja parempien rokotteen jakelutapojen kanssa.

**Tulos**

Immunoprofylaksi hevosten, tuotantoeläinten ja lintujen tärkeiden virustautien varalta.

**Esimerkki 1.4773**

Leishmaniaan liittyy laaja kirjo sairauksia, jotka vaihtelevat yksinkertaisesta iholeishmaniaasista invasiiviseen viskeraaliseen leishmaniaasiin. GeneDB-tietokannasta saatiin kymmenen Leishmania major -tyyppien A, B ja C kysteiiniproteaasin sekvenssit. Näiden kysteiiniproteaasien MHC-luokan I epitooppien ennustaminen tehtiin NetCTL-ohjelman versiolla 1.2. Lisäksi BcePred-palvelimen avulla ennustettiin proteiinien erilaisia rakenteellisia ominaisuuksia niiden mahdollisten B-soluepitooppien selvittämiseksi. Tämän laskennallisen analyysin mukaan yhdeksän aluetta ennustettiin B-soluepitoopeiksi. Tulokset tarjoavat hyödyllistä tietoa peptidipohjaisten rokotteiden suunnittelua varten.

**Tulos**

Leishmania majorin kysteiiniproteaasien (klaani CA, perhe C1) laskennallinen analyysi mahdollisten epitooppisten alueiden löytämiseksi.

**Esimerkki 1.4774**

Maailmanlaajuinen terveysdiplomatia on määritelty maailmanlaajuisiin terveysasioihin liittyvien neuvottelujen taidoksi ja käytännöksi. Tässä luvussa hyödynnetään yleisiä käsitteitä, jotka koskevat neuvotteluja diagnoosin, kaavan kehittämisen, vaihdon ja täytäntöönpanon prosessina, jossa otetaan huomioon monien eri toimijoiden yhteiset ja toisinaan kiistanalaiset arvot, valtasuhteet ja edut. Siinä luodaan kehys, jonka avulla voidaan ymmärtää maailmanlaajuisen terveysneuvotteluprosessin päävaiheita, joita esiintyy monissa eri yhteyksissä. Maailmanlaajuisia terveyskysymyksiä koskevien neuvottelujen osoitetaan olevan edellisessä luvussa kuvattujen globaalihallinnon uusien suuntausten muovaamien maailmanlaajuisten terveysalan hallintoelinten järjestelmien liikkeellepaneva voima. Diplomaattisten neuvottelujen johtaminen ja kehittäminen kaikilla tasoilla yhä useampien eri toimijoiden kanssa on näin ollen avainasemassa maailmanlaajuisen terveyshallinnon kannalta. 74 G. Lister ja K. Lee

**Tulos**

Neuvotteluprosessi ja -käytäntö Lukijan opas

**Esimerkki 1.4775**

Uusien taudinaiheuttajien kyky tartuttaa uusia lajeja liittyy todennäköisesti olemassa olevissa varastoissa esiintyvien taudinaiheuttajavarianttien monimuotoisuuteen ja niiden genomisen plastisuuden asteeseen, joka määrittää niiden kyvyn sopeutua uusiin ympäristöihin. Tietyt apinoiden immuunikatovirukset (SIVcpz, SIVsm) ovat osoittaneet suurta menestystä tartuttaessaan uusia lajeja, myös ihmisiä, mikä on johtanut HIV-1- ja HIV-2-epidemioihin. Vaikka SIV:n monimuotoisuutta on tutkittu populaatiotasolla, lajien välisen siirtymisen olennaisia substraatteja eli SIV:n sekvenssidiversiteettiä ja yksittäisissä reservoari-eläimissä esiintyvän viruksen monimuotoisuuden tyyppejä ja laajuutta ei ole selvitetty. Tämän isännänsisäisen SIV:n monimuotoisuuden luonnehtimiseksi teimme sekvenssianalyysejä klonaalisista viruksen kuoren (env) V1V2- ja gag p27-varianttien sekvensseistä, joita esiintyy yksittäisissä SIVsm-tartunnan saaneissa sooty mangabeyssa ajan mittaan. Tulokset: SIVsm osoitti laajaa eläinten sisäistä V1V2:n pituuden vaihtelua ja aminohappojen monimuotoisuutta (le38 %) sekä jatkuvaa vaihtelua V1V2:n N-sidoksissa olevan glykosylaation konsensussekvenssin taajuudessa ja sijainnissa. Positiivinen valinta oli vallitseva evoluutiovoima. Sekvenssien ajalliset siirtymät viittasivat jatkuvaan valintaan, joka todennäköisesti johtui kehittyneistä vasta-ainevasteista. Sitä vastoin gag p27 oli pääasiassa puhdistavan valinnan kohteena. SIVsm V1V2-sekvenssin monipuolistuminen on vähintään yhtä suurta kuin HIV-1-infektoituneilla ihmisillä, mikä osoittaa, että laaja viruksen monipuolistuminen ei itsessään johda väistämättä AIDSiin. Positiivinen monipuolistava valinta tässä luonnollisessa isäntäkasvattamossa on moottori, joka on ohjannut ainutlaatuisen sopeutumiskykyisen SIV/HIV-kuoriproteiinin evoluutiota. Nämä tutkimukset korostavat retroviruksen monipuolistumisen merkitystä yksittäisten isäntäeläinten reservaariossa kriittisenä substraattina, joka helpottaa lajien välistä siirtymistä.

**Tulos**

Ainutlaatuisen mukautuvan lentiviruskuoren evoluutio luonnollisessa säiliöisännässä.

**Esimerkki 1.4776**

Flaviviridae-heimoon kuuluva Dengue-virus (DENV) on yksittäinen positiivisjuosteinen RNA-virus, jota levittävät Aedes aegypti- ja Aedes albopictus -hyttyset. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia klorokiinin (CLQ) käyttöä viruslääkkeenä denguevirusta vastaan apinoilla. Lääkkeen vaikutuksen analysoimiseksi in vivo kädellisryhmiin (Aotus azarai infulatus) injektoitiin ihonalaisella injektiolla virulenttia DENV-2-kantaa, hoidettua ja käsittelemätöntä CLQ:ta. Veren hematologiset, viremia- ja seerumin biokemialliset arvot saatiin 16:lta DENV-2-inokuloidulta, käsitellyltä ja käsittelemättömältä; neljä sai vain CLQ:ta ja yksi koeinfektoitua Aotus-apinaa. Apinoiden seeruminäytteet (päivä 0-10 inokulaation jälkeen) tutkittiin käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla ja Cytometric Bead Array -menetelmällä viremian ja tulehdussytokiinien määrittämiseksi. Lisäksi määritettiin ruumiinlämpö ja aktiivisuustaso. Tässä työssä CLQ vaikutti tehokkaasti DENV-2:n replikaatioon Aotus-apinoissa; viremian havaittiin vähenevän kontrolleihin verrattuna. Kasvainnaekroositekijä alfan ja interferoni gamman pitoisuudet eläinten seerumissa pienenivät tilastollisesti merkitsevästi CLQ:lla hoidetuissa ryhmissä infektion jälkeen verrattuna kontrolleihin. Myös maksaentsyymin aspartaattiaminotransferaasin (AST) systeemisten pitoisuuksien havaittiin vähentyneen merkittävästi CLQ:lla hoidetuissa eläimissä infektion jälkeen verrattuna kontrolleihin. Nämä tulokset viittaavat siihen, että CLQ häiritsee DENV-2:n lisääntymistä Aotus-apinoissa.

**Tulos**

Klorokiinin antiviraalinen aktiivisuus Dengue-viruksen tyypin 2 replikaatiota vastaan Aotus-apinoissa.

**Esimerkki 1.4777**

† Nämä kirjoittajat osallistuivat tähän työhön yhtä paljon. Yhden lauseen tiivistelmä: Rytmihäiriölääke amiodaroni ja yksi sen aktiivisista metaboliiteista häiritsevät Ebola-viruksen elinkaaren varhaisvaiheita estämällä viruksen kuoren ja endosomaalisen kalvon välisen fuusiovaiheen. Ebola-virustauti (EVD) on yksi tappavimmista tarttuvista infektioista, jolle on ominaista korkea kuolleisuusaste, eikä hoitoa ole vielä kehitetty. Äskettäin on osoitettu, että kationiset amfifiilit, muun muassa rytmihäiriölääke amiodaroni, estävät filovirusinfektiota. Tässä työssä tutkittiin, miten amiodaroni häiritsee Ebola-virusinfektiota. Villiä Sudanin ebolavirusta ja Zairen ebolaviruksen glykoproteiinilla pseudotyypillistä vesicular stomatitis -virusta käytettiin saadaksemme lisätietoa amiodaronin kyvystä vaikuttaa ebolavirusinfektioon. Osoitamme, että amiodaroni vähentää Ebola-virusinfektiota pitoisuuksilla, jotka ovat lähellä niitä pitoisuuksia, joita esiintyy rytmihäiriöiden vuoksi hoidettujen potilaiden seerumissa. Lääke vaikuttaa häiritsemällä viruksen kuoren fuusioitumista endosomaalisen kalvon kanssa. Osoitamme myös, että MDEA, amiodaronin pääasiallinen metaboliitti, vaikuttaa osaltaan viruslääkkeen antiviraaliseen aktiivisuuteen. Lopuksi amiodaronianalogeilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että viruslääkkeiden antiviraalinen aktiivisuus korreloi lääkkeen kykyyn kerääntyä endosyyttiseen reittiin ja häiritä sitä. Koska amiodaroni on hyvin siedetty erityisesti akuutissa tilanteessa, sen kliinistä käyttöä EVD:n hoidossa on syytä harkita.

**Tulos**

Amiodaroni ja metaboliitti MDEA estävät Ebola-virusinfektiota häiritsemällä viruksen sisäänpääsyprosessia.

**Esimerkki 1.4778**

Hypoteesit: i) Virtaussytometrialla voidaan havaita nopeasti hengitystievirusten antigeenejä. (ii) Tätä tekniikkaa voidaan soveltaa virusten diagnosointiin kliinisissä näytteissä. Tavoitteet ja tutkimusasetelma: (i) Tutkitaan kuuden yleisen hengitystieviruspatogeenin tunnistamista virtaussytometrialla viruksella infektoiduissa ja infektoimattomissa viljellyissä soluissa positiivisten ja negatiivisten kliinisten näytteiden malleina. (ii) Vertailla virtaussytometriaa vakiintuneisiin virusten eristys- ja immunofluoresenssimikroskopiatekniikoihin hengitystie-synkyyti-virusinfektion diagnosoinnissa 68:ssa lapsilta otetussa nenänielun aspiraatissa, jotka lähetettiin virologian laboratorioon rutiinivirologista diagnoosia varten. Tulokset: i) Jokaisen analysoidun viruksen osalta infektoituneiden ja ei-infektoituneiden solujen populaatiot olivat selvästi erotettavissa, mikä vahvistaa tämän menetelmän potentiaalin nopeassa virusdiagnostiikassa kliinisissä näytteissä. (ii) Käytettiin kahta määritelmää sille, onko näyte positiivinen virtaussytometrialla, ja näitä verrattiin yhdistettyihin vakiintuneisiin tekniikoihin. Virtaussytometrian herkkyys, spesifisyys, positiivinen ja negatiivinen ennustearvo olivat 41 %, 98 %, 92 % ja 71 % ensimmäisen määritelmän osalta ja 74 %, 88 %, 80 % ja 84 % toisen määritelmän osalta. Päätelmät: Kuten tässä tutkimuksessa testattiin, virtaussytometria ei ole yhtä herkkä kuin vakiintuneet tekniikat ja hiljattain kehitetyt pikadiagnostiikkatekniikat hengitysteiden synktiovirusinfektion diagnosoinnissa. Virtaussytometrian mahdollisuuksia viruksen nopeassa diagnosoinnissa on syytä arvioida tarkemmin.

**Tulos**

~ Kliininen ja diagnostinen virologia Hengitysteiden synktiovirusinfektion osoittaminen nenän aspiraattinäytteistä virtaussytometrialla.

**Esimerkki 1.4779**

Hiivan Kre2p/Mntlp cxl,2-mannosyylitransferaasi on tyypin II kalvoproteiini, jolla on lyhyt sytoplasminen aminopääte, kalvojen välinen alue ja suuri katalyyttinen luminaalinen domeeni, joka sisältää yhden N-glykosylaatiopaikan. Anti-Kre2p/Mntlp-vasta-aineet tunnistavat 60 kD:n integraalisen kalvoproteiinin, joka on progressiivisesti N-glykosyloitunut MNNl-riippuvaisella tavalla. Kre2p/Mntlp on lokalisoitunut Golgin lokeroon, joka on päällekkäinen sen lokeron kanssa, joka sisältää mediaalisen Golgin mannosyylitransferaasi Mnnlp:n, ja eroaa siitä lokerosta, joka sisältää myöhäisen Golgin proteiinin Kexlp:n. Sen selvittämiseksi, mitä alueita Kre2p/Mntlp:ssä tarvitaan Golgin lokalisaatioon, Kre2p/Mntlp-mutanttiproteiinit koottiin korvaamalla Kre2p:n domeenit vastaavilla sekvensseillä vakuolaproteiineista DPAP B ja Pho8p. Kimeeriset proteiinit testattiin oikean topologian, in vitro- ja in vivo -aktiivisuuden osalta ja lokalisoitiin solunsisäisesti epäsuoralla immunofluoresenssilla. Tulokset osoittavat, että sytoplasman NH2-terminaalinen domeeni on välttämätön Kre2p:n oikean Golgi-lokalisoitumisen kannalta, kun taas kalvot kattavat ja kantadomeenit ovat tarpeettomia. Kohdentamisen riittävyyden testauksessa kuitenkin koko Kre2p:n sytoplasman hännän sekä transmembraanidomeenin ja 36 aminohappojäännöksen luminaalisen varsialueen läsnäolo oli tarpeen Pho8p-reportteriproteiinin lokalisoimiseksi hiivan Golgiin. T HE Golgi-laitteistolla on perustavanlaatuinen rooli eukaryoottisolujen erittymisreitillä vasta syntetisoitujen proteiinien glykaanien käsittelyssä ja lajittelussa. Tyypillisen nisäkässolun Golgin apparaatti koostuu polarisoituneesta pinosta kalvomaisia sakkuloita, jotka ovat erilaistuneet toiminnallisesti erillisiin alajaostoihin. Sen jälkeen, kun endoplasmisessa retikulumissa on lisätty N-sidoksiset sokeriryhmät, glykoproteiinit kulkevat cis-Golgi-verkoston, cis-, mediaali- ja transsisternan sekä trans-Golgi-verkoston läpi, jossa tapahtuu lisämodifikaatioita. Näihin kuuluvat O-sidonnaisten sokerien lisääminen ja monimutkaisten N-sidonnaisten hiilihydraattirakenteiden kehittäminen proteiinikohtaisesti. Golgin laitteisto on myös tärkeä organelli, joka vastaa proteiinien kuljettamisesta, jossa tietyt proteiinit ohjataan tarkkoihin solupaikkoihin. Kahden erityisen Golgin osa-alueen on todettu osallistuvan proteiinien lajitteluun. Cis-Golgi-verkko muodostaa paikan, josta monet ER:ssä asuvat proteiinit haetaan, ja TGN:n tärkein tehtävä on ohjata Golgi-kompleksista lähtevät glykoproteiinit joko lysosomiin tai solun pinnalle (

**Tulos**

Saccharomyces cerevisiae Kre2p/Mnt lp oL 1,2-mannosyylitransferaasin lokalisaatio ja kohdentaminen medial.Gol-kompartimenttiin.

**Esimerkki 1.4780**

Anthemis hyalinan (Ah), Nigella sativan (Ns) ja Citrus sinensiksen (Cs) kuoren uutteita on käytetty kansanlääkinnässä mikrobilääkkeinä tautien torjuntaan. Ah:n, Ns:n ja Cs:n uutteiden vaikutuksen arvioimiseksi koronaviruksen (CoV) replikaatioon ja TRP-geenien ilmentymiseen koronavirusinfektion aikana HeLa-CEACAM1a (HeLa-epiteelial carcinoembryonic antigeeniin liittyvä soluadheesiomolekyyli 1a) -soluihin inokuloitiin MHV-A59:ää (hiiren hepatiittivirus-A59) moi:lla 30. Uutteiden 1/50-laimennoksen todettiin olevan turvallinen aktiivinen annos. Ihmisen IL-8-pitoisuuksien havaitsemiseen käytettiin ELISA-pakkauksia. Tartunnan saaneista soluista eristettiin kokonais-RNA ja syntetisoitiin cDNA. Fluidigm Dynamic Array nanofluidic chip 96.96:ta käytettiin 21 TRP-geenin ja kahden kontrolligeenin mRNA-ekspression analysointiin. Tiedot analysoitiin käyttämällä BioMark digital array -ohjelmistoa. Suhteellisten geeniekspressioarvojen määritykset tehtiin käyttämällä 2 -DDCt-menetelmää (näytteen normalisoitu kynnyssykliarvo (Ct) miinus kontrollin normalisoitu Ct-arvo). TCID 50 / ml (kudosviljelmien infektiivinen annos, joka aiheuttaa sytopaattisen vaikutuksen 50 prosentissa istutetuista kudosviljelmäsoluista) määritettiin käsittelyille viruskuormien määrittämiseksi. Tulehdussytokiini IL-8:n tason havaittiin nousevan sekä 24 että 48 tunnin ajanjakson aikana Nsuute-käsittelyn jälkeen. TRPA1, TRPC4, TRPM6, TRPM7, TRPM8 ja TRPV4 olivat geenejä, joiden ilmentymistasot muuttuivat merkittävästi Ah-, Ns- tai Cs-uutekäsittelyjen jälkeen. Viruskuorma väheni, kun mitä tahansa Ah-, Ns- tai Cs-uutetta lisättiin CoV-infektoituneisiin soluihin, ja Ah-uutekäsittely johti havaitsemattomaan viruskuormaan sekä 6 että 8 tunnin ajan. Vaikka kaikki uutekäsittelyt vaikuttivat IL-8:n eritykseen, TRP-geenin ilmentymiseen ja viruskuormitukseen CoV-infektion jälkeen, Ah-uutekäsittely osoitti suurimman eron viruskuormituksessa. Siksi Ah-uute on käsissämme paras ehdokas, joka sisältää mahdollisia hoitomolekyylejä.

**Tulos**

Nigella sativa (Ns), Anthemis hyalina (Ah) ja Citrus sinensis (Cs) -uutteiden vaikutukset koronaviruksen replikaatioon ja TRP-geeniperheen ilmentymiseen.

**Esimerkki 1.4781**

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. Effektori-CD8 + T-solujen tuottama interleukiini-10 tehostaa akuuttia maksan immunopatologiaa Kohokohdat Effektori-CD8 + T-solut tuottavat IL-10:ää hepatosellulaarisen antigeenin kohdatessa. IL-10 parantaa IL-2-reaktiivisuutta. IL-10 estää antigeenin indusoimaa efektori-CD8+T-solujen apoptoosia. CD8+T-solujen tuottama IL-10 tukee maksan immunopatologiaa. Interleukiini-10:tä pidetään useimmiten immunosuppressiivisena sytokiinina. Näytämme tässä, että HBV-spesifiset CD8 + T-solut tuottavat IL-10:tä antigeenin tunnistamisen yhteydessä ja että tämä sytokiini parantaa CD8 + T-solujen selviytymistä. Näin ollen IL-10 paradoksaalisesti pikemminkin edistää kuin tukahduttaa maksasairautta. Tausta ja tavoitteet: Sen lisäksi, että efektorit erittävät pro-inflammatorisia sytokiineja, kemokiineja ja efektorimolekyylejä, efektori-CD8 + T-solujen, jotka syntyvät akuutin tiettyjen virusten aiheuttaman infektion yhteydessä, on osoitettu tuottavan säätelysytokiinia interleukiini (IL)-10 ja siten sisältävän immunopatologiaa. Tällä hetkellä ei tiedetä, tapahtuuko sama akuutin hepatiitti B -virusinfektion (HBV) aikana ja mikä rooli IL-10:llä saattaa olla maksasairaudessa. Menetelmät: Akuutin HBV-patogeneesin hiirimalleja sekä simpansseja ja akuutisti HBV-infektoituneita potilaita käytettiin analysoimaan CD8 + T-solujen tuottaman IL-10:n roolia maksan immunopatologiassa. Tulokset: Hiiren HBV-spesifiset CD8 + T-efektorisolut tuottavat merkittäviä määriä IL-10:tä, kun ne kohtaavat in vivo antigeenin. Tätä tukevat pitkittäistiedot akuutisti HBV-infektoituneesta simpanssista, jossa seerumin IL-10 oli helposti havaittavissa ja korreloi maksansisäisen CD8 + T-solujen infiltraation ja maksasairauden vakavuuden kanssa. Hiiren ja ihmisen CD8+T-soluista peräisin olevan IL-10:n havaittiin yllättäen toimivan autokriinisesti/parakriinisesti parantaakseen IL-2-reaktiivisuutta ja estävän näin antigeenin aiheuttaman HBV-spesifisen efektor-CD8+T-solujen apoptoosin. Näin ollen HBV-patogeneesin hiirimallien käyttö osoitti, että efektor-CD8+T-solujen tuottama IL-10 edisti niiden omaa maksansisäistä eloonjäämistä ja siten pikemminkin tuki kuin tukahdutti maksan immunopatologiaa. Päätelmät: Effektori-CD8+T-solujen tuottama IL-10 tehostaa akuuttia maksan immunopatologiaa. Kaiken kaikkiaan nämä tulokset laajentavat käsitystämme IL-10:n solu- ja kudosspesifisestä roolista immuunijärjestelmän säätelyssä. Yhteenveto: Interleukiini-10:tä pidetään useimmiten immunosuppressiivisena sytokiinina. Osoitamme tässä, että HBV-spesifiset CD8 + T-solut tuottavat IL-10:tä antigeenin tunnistamisen yhteydessä ja että tämä sytokiini parantaa CD8 + T-solujen selviytymistä. Näin ollen IL-10 paradoksaalisesti pikemminkin edistää kuin tukahduttaa maksasairautta. Ó

**Tulos**

Effektori-CD8+T-solujen tuottama interleukiini-10 lisää akuuttia maksan immunopatologiaa.

**Esimerkki 1.4782**

Lysosomotrooppinen aine NH4C1 aiheutti 80-95 %:n vähennyksen Beaudette-kannan (IBV) infektiobronkiittiviruksen (IBV) infektoimien kananmunuais- (CK) ja Vero-solujen määrässä, mikä määritettiin immunofluoresenssilla ensimmäisen replikaatiosyklin lopussa. Inhibitiota esiintyi vain silloin, kun NH4C1 oli läsnä ensimmäisen 2 tunnin aikana tartunnan jälkeen. Synkyytien muodostumista tutkittiin IBV-Beaudetten replikaation aikana Vero-soluissa. Jonkin verran solun ja CeU:n fuusioitumista tapahtui pH:ssa 7,0 ja pH:ssa 6,5, mutta se oli optimaalista pH:ssa 6,7. IBV-kanta UK/123/82 ei replikoitunut Vero-soluissa, ja sitä tutkittiin CK-soluissa, joissa se kasvoi hyvin mutta ei muodostanut synsytioita. Toisin kuin IBV-Beaudette, NH4C1:llä ei ollut käytännössä mitään vaikutusta UK/123/82:n lisääntymiseen. Tulokset osoittavat, että IBV:n piikkiglykoproteiini saa aikaan kalvofuusion lähes neutraalissa pH:ssa, vaikka jotkin IBV-kannat saattavat vaatia lievästi hapanta ympäristöä virionin RNA:n tehokkaaseen irrottamiseen.

**Tulos**

Coronavirus IBV:n aiheuttama kalvofuusio tapahtuu lähes neutraalissa pH:ssa.

**Esimerkki 1.4783**

Noin 30 ~ JHM-viruksella rokotetuista vieroitetuista rotista sai subakuutin demyelinoivan enkefalomyeliitin (SDE) 3 viikkoa inokulaation jälkeen (a.i.). Jäljelle jääneistä eläimistä 5~:lla ilmeni avoimia neurologisia oireita 3, 6 ja 8 kuukautta i.i. Eläimet, joilla oli ja joilla ei ollut kliinisiä oireita 6-8 kuukautta i.i., tutkittiin morfologisesti. Halvaantuneissa eläimissä voitiin osoittaa tuoreita demyelinoivia vaurioita. Virusantigeeni osoitettiin, ja infektiivinen JHM-virus voitiin ottaa talteen yhdestä eläimestä, joka sai kliinisiä oireita 3 kuukauden iässä. Yhdessä eläimessä, jonka kliininen oireilu alkoi 8 kuukauden iässä, havaittiin täysin remyelinoivia alueita sekä tuoreita demyelinoivia vaurioita, mikä viittasi tautiprosessin uusiutumiseen. Remyelinoivia alueita löytyi myös 40 ~:lla kliinisesti hiljaisista eläimistä. Myöhään alkaneen demyelinaation morfologia oli samanlainen kuin SDE:ssä. Remyelinaatio koostui sekä CNS- että PNS-tyyppisistä alueista. Tämä eläinmalli tarjoaa mahdollisuuden tutkia viruksen ja isännän välistä suhdetta, joka on vastuussa demyelinaatioprosessin käynnistymisestä pitkän inkubaatioajan jälkeen.

**Tulos**

Acta Neuropathologica Pitkäaikaisen Corona-virusinfektion aiheuttama demyelinoiva enkefalomyeliitti rotilla\* Alustava raportti

**Esimerkki 1.4784**

On kehitetty muovikalvon käyttöön perustuva yleinen strategia, joka mahdollistaa käänteisen transkription ja nested-PCR:n yhdessä suljetussa putkessa. Toisen PCR-monistamisen reaktioseos eristetään reaktioputken korkissa ensimmäisen kierroksen monistamisen aikana muovikalvon palalla, ja se lisätään myöhemmin ensimmäisen kierroksen reaktiosta peräisin oleviin PCR-amplikoneihin sentrifugoimalla avaamatta reaktioputkea. Menetelmämme tärkeimmät edut ovat sen suuri herkkyys, spesifisyys, yksinkertaisuus, kustannustehokkuus, pieni kontaminaatioriski ja se, että sen avulla on helppo luoda olosuhteet nested-PCR:lle. Menetelmää on sovellettu menestyksekkäästi SARS-CoV:n genomisen RNA:n havaitsemiseen, ja menetelmän havaitsemisraja on verrattavissa perinteisen kahden putken nested PCR-järjestelmän havaitsemisrajaan. Menetelmä voidaan helposti mukauttaa muiden kohteiden havaitsemiseen.

**Tulos**

Muovikalvon avulla toteutettu yhden putken pesäkkeinen RT-PCR ja sen soveltaminen SARS-viruksen nopeaan havaitsemiseen.

**Esimerkki 1.4785**

IAV:n ja isännän Crm1-riippuvaisen ydinvientikoneiston välillä vaatii lisätutkimuksia. Chase ja työtoverit osoittivat hiljattain, että vRNP:iden ja ydinvientikoneiston välinen vuorovaikutus tapahtuu tiheissä kromatiinialueissa, jotka mahdollistavat IAV:n Crm1-RanGTP-ydinvientikompleksien "nappaamisen" solusubstraattien kustannuksella 13 . Nämä tulokset yhdessä muiden havaintojen kanssa korostavat isännän ydinkompartmentalisaation ja kromatiinialueiden osallisuutta IAV:n vRNP:iden ydinkuljetuksen säätelyssä [14] [15] [16] [17] . Useat tutkimukset, mukaan lukien meidän tutkimuksemme, ovat paljastaneet, että IAV indusoi voimakkaan ydinarkkitehtuurin uudelleenmuotoilun, johon liittyy huomattavia muutoksia nukleolien ultrastruktuurissa ja lokeroinnissa 3,17-20 . Nukleoli, joka tunnetaan ribosomien biogeneesin paikkana, on myös solustressin sensori ja osallistuu useisiin solupolkuihin, kuten solusyklin säätelyyn tai apoptoosiin 21-23 . Useiden DNA- ja RNA-virusten, myös sytoplasmavirusten, tiedetään aiheuttavan nukleolimuutoksia, jotka edistävät optimaalista infektiota 24-26 . IAV:n yhteydessä niiden vuorovaikutus nukleolin kanssa ja valikoivat vuorovaikutukset useiden nukleolikomponenttien kanssa näyttävät olevan ratkaisevia infektion lopputuloksen kannalta 17, 20 . Ozawa ja kollegat osoittivat, että NP:n dynaaminen nukleolaarinen lokalisaatio on toiminnallisesti merkittävää, sillä se edistää tehokasta viruksen replikaatiota ja transkriptiota 27 . Lisäksi eri tutkimukset ovat osoittaneet alatyypistä riippuvan vuorovaikutuksen viruksen ei-rakenteellisen proteiinin (NS1) ja solun nukleoliinin välillä, mikä viittaa NS1:n nukleolaariseen kohdentumiseen liittyvien toimintojen merkitykseen IAV:n patogeneesissä 28, 29 . Proteomiikkaan perustuvat lähestymistavat ovat paljastaneet muutoksia IAV-infektoituneiden solujen nukleoliproteomissa 5,30 ja tunnistaneet useita nukleoliinin, nukleoliinin, nukleofosmiinin (B23) ja ribosomiproteiinien kaltaisia nukleoliinin komponentteja rekonstruoitujen IAV vRNP:iden oletetuiksi vuorovaikuttajiksi 7 . Lisäksi korkean läpimenon RNAi-menetelmillä on tuotu esiin useiden näiden nukleolaaristen komponenttien toiminnallinen tarve viruksen replikaatiossa 31-33 . Nukleoliini on monitoiminen proteiini, joka osallistuu laajasti DNA:n ja RNA:n säätelymekanismeihin, mukaan lukien ribosomien biogeneesi, kromatiinin uudelleenmuotoilu, mRNA:n stabiilisuus ja translaatio, RNA:n ja proteiinikompleksien ydinvienti ja mikroRNA:n prosessointi 34, 35 . Näin ollen nukleoliini osallistuu useisiin solutoimintoihin, kuten geenien vaimentamiseen, senesenssiin, solujen proliferaatioon ja kasvuun 23,35-37 , ja se sukkuloi jatkuvasti nukleolaaristen/nukleaaristen osastojen ja sytoplasman välillä solun pintaan asti 38, 39 . Kykynsä kautta assosioitua erilaisiin kohde-RNA:han nukleoliini on lisäksi osallisena erilaisissa patologisissa prosesseissa, erityisesti syövässä ja virusinfektioissa 40 . Tässä yhteydessä on kuvattu erilaisia toiminnallisia vuorovaikutuksia nukleoliinin kanssa useiden DNA-virusten, kuten polioviruksen 41 , adenoviruksen 42 , HSV:n 43, 44 tai CMV:n 45, 46 , ja useiden RNA-virusten, kuten hepatiitti C- ja deltavirusten 47, osalta,48 , coronavirus 49 , hPIV-3 50 , papilloomavirus HPV9 51 , Krimin-Kongon verenvuotokuumeen virus 52 , HIV1 53 , norovirukset 54 ja erityisesti lohen tarttuvan anemian virus (ISAV), joka kuuluu Orthomyxoviridae-heimoon, kuten IAV 55 . Kaiken kaikkiaan nämä tutkimukset korostavat nukleoliinia keskeisenä vuorovaikutustekijänä, joka on joissakin tapauksissa ratkaisevan tärkeä viruksen replikaatiolle ja joka osallistuu viruksen genomin nukleosytoplasmiseen vientiin tai viruksen egressiin 44 . Aluksi havaitsimme nukleoliinin dynaamisen uudelleen jakautumisen nukleolaarisesta hyvin spesifiseen ydinpolarisoituneeseen kuvioon infektion aikana. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli siksi tutkia IAV:n ja nukleoliinin toiminnallista suhdetta vRNP:iden ydinkuljetuksen ja niiden tiheään kromatiinikompartimenttiin suuntautumisen osalta 13 sekä isännän ydinarkkitehtuurin viruksen aiheuttaman uudelleenmuotoilun yhteydessä 17,20 . Ensimmäiseksi luonnehdimme NP:n, IAV:n vRNP:n pääkomponentin, yhteislokalisoituvan ja olevan vuorovaikutuksessa endogeenisen nukleoliinin kanssa infektion aikana. Lisäksi solujen fraktiointia ja RNAi-menetelmiä käyttäen ehdotamme, että nukleoliini vaikuttaa tehokkaaseen vRNP:n liikenteeseen ja viruksen replikaatioon. Tulostemme perusteella ehdotamme nukleoliinia olennaiseksi isäntätekijäksi vRNP:iden nukleosytoplasmisen vientikompleksin kromatiinikohdistamisessa infektion aikana.

**Tulos**

Nukleoliini on vuorovaikutuksessa influenssa A -nukleoproteiinin kanssa ja edistää viruksen ribonukleoproteiinikompleksien ydinkuljetusta ja tehokasta influenssaviruksen replikaatiota OPEN

**Esimerkki 1.4786**

Ihmisen T-soluleukemiavirus tyyppi 1 (HTLV-1) aiheuttaa aikuisten T-soluleukemiaa (ATL) ja kroonisia tulehdussairauksia. HTLV-1:n bZIP-tekijä (HBZ) transkriboituu HTLV-1-proviruksen antisense-transkriptina. HTLV-1:n koodaamista virusgeeneistä HBZ on ainoa geeni, joka ilmentyy konstitutiivisesti kaikissa ATL-tapauksissa. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että HBZ:llä on olennainen rooli onkogeneesissä säätelemällä viruksen transkriptiota ja moduloimalla useita isäntätekijöitä sekä solujen signaalireittejä, jotka edistävät syövän kehittymistä ja jatkuvaa kasvua. Tässä artikkelissa teen yhteenvedon nykyisestä tietämyksestä HBZ:n onkogeenisesta toiminnasta solujen lisääntymisessä, apoptoosissa, T-solujen erilaistumisessa, immuunipakoilussa ja HTLV-1:n patogeneesissä.

**Tulos**

virukset HBZ:n rooli HTLV-1:n aiheuttamassa onkogeneesissä

**Esimerkki 1.4787**

Rupla-viruksia (RV) on löydetty yhdessä granulooman kanssa lapsilla, joilla on primaarinen immuunipuutos (PID). Tässä raportoimme tarttuviin immuunipuutoksiin liittyvien rokotteesta peräisin olevien vihurirokkovirusten (iVDRV) talteenotosta ja karakterisoinnista neljän potilaan diagnostisista ihobiopsioista. Sekvenssin evoluutiota PID-isäntien sisällä tutkittiin vertaamalla iVDRV:iden täydellisiä genomisekvenssejä rokoteviruksen RA27/3 genomiin. Kunkin iVDRV:n eroavuus korreloi pysyvyyden keston kanssa, mikä osoittaa jatkuvaa isännän sisäistä evoluutiota. Synonyymisten ja ei-synonyymisten substituutioiden evoluutionopeudeksi arvioitiin 5,7 x 10 -3 subs/site/vuosi ja 8,9 x 10 -4 subs/site/vuosi. Mutaatiospektrit ja -merkinnät osoittivat, että APOBEC-sytidiinideaminaaseilla on merkittävä rooli ja ADAR-adenosiinideaminaaseilla toissijainen rooli iVDRV:iden monimuotoisuuden synnyssä. Mutaatioiden jakautuminen geenien kesken ja E1-glykoproteiinin aminohappojen substituutioiden 3D-kuumakohdat tunnistivat alueita, jotka saattavat olla positiivisen valikoivan paineen alaisina. Kvasilajien monimuotoisuus oli suurempaa granuloomissa kuin toipuneissa infektiivisissä iVDRV:ssä. iVDRV:iden kasvuominaisuuksia arvioitiin WI-38- fibroblastiviljelmissä. Yksikään iVDRV-isolaatti ei muuttunut täysin villityyppiseksi PLOS Pathogens | https://doi.

**Tulos**

Rokotteesta peräisin olevat tarttuvat vihurirokkovirukset ilmaantuvat, pysyvät ja kehittyvät primaarista immuunipuutosta sairastavien lasten ihon granuloomissa.

**Esimerkki 1.4788**

Virusten elinkaaren perustavanlaatuisten vaiheiden, kuten viruksen ja isännän vuorovaikutuksen, ymmärtäminen on olennaista tehokkaiden viruslääkkeiden suunnittelun kannalta. Ylempien eukaryoottisten isäntäorganismien monimutkaisuus on lykännyt tätä ymmärrystä. Tähän liittyvien kokeellisten vaikeuksien kiertämiseksi kehitettiin järjestelmiä, joilla viruksia voidaan monistaa hiivassa Saccharomyces cerevisiae. Järjestelmät sisältävät viruksia, joilla on RNA- ja DNA-genomit ja jotka infektoivat kasveja, eläimiä ja ihmisiä. Hiivan geneettiseen analyysiin käytettävissä olevien tehokkaiden menetelmien avulla on saatu selville virusten replikaation aikana tapahtuvia perusprosesseja. Tässä tarkastelemme erilaisia viruksia, jotka pystyvät ohjaamaan replikaatiota ja geeniekspressiota hiivassa, ja keskustelemme niiden tärkeimmistä panoksista virusbiologian ymmärtämisessä.

**Tulos**

Saccharomyces cerevisiae: Hyödyllinen malli-isäntä virusten replikaation biologian perustutkimukseen.

**Esimerkki 1.4789**

Brome-mosaiikkiviruksen (BMV) proteiinilla 1a on useita keskeisiä tehtäviä viruksen RNA:n replikaatiossa. 1a lokalisoituu perinukleaariseen endoplasmiseen retikulumiin (ER) perifeerisenä kalvoproteiinina, indusoi ER-kalvojen invaginaatioita, joissa muodostuu RNA-replikaatiokomplekseja, ja rekrytoi ja stabiloi BMV 2a -polymeraasia (2a Pol ) ja RNA-replikaatiomalleja näissä paikoissa aktiivisten replikaatiokompleksien muodostamiseksi. Replikaation aikana 1a tarjoaa RNA-kappaus-, NTPaasi- ja mahdollisesti RNA-heliksaasitoimintoja. Tässä tutkimuksessa tunnistetaan BMV 1a:sta amfipaattinen a-kierre, kelixi A, ja määritetään NMR-analyysin avulla sen rakenne ja taipumus asettua hydrofobisiin kalvoja jäljitteleviin mikkeliin. Osoitamme, että kierre A on välttämätön tehokkaalle 1a-ER-kalvoassosiaatiolle ja normaalille ER:n perinukleaariselle lokalisaatiolle, ja että kierteiden A:n deletointi tai mutaatio lopettaa RNA:n replikaation. Huomionarvoista on, että kierteessä A esiintyvät mutaatiot aiheuttavat kaksi dramaattisesti vastakkaista 1a-toiminnan fenotyyppiä, mikä viittaa siihen, että kierre A toimii molekyylikytkimenä, joka säätelee eroteltavissa olevien 1a-toimintojen välistä monimutkaista tasapainoa. Eräs keliaksen A deletioiden ja aminohappojen substituutioiden luokka estää selvästi 1a:n ja kalvon yhdistymisen ja lopettaa ER-kalvon invaaginaation, viruksen RNA-mallin rekrytoinnin ja replikaation, mutta kaksinkertaistaa 1a:n välittämän 2a Polin kertymisen lisääntymisen. Toisen luokan A-kierteiden mutaatiot eivät ainoastaan säilytä tehokasta 1a-membraaniyhdistymistä, vaan myös moninkertaistavat 1a-indusoitujen membraanien invaginaatioiden määrän 5-8-kertaiseksi ja tehostavat viruksen RNA-mallin rekrytointia, mutta eivät stimuloi 2a Polin kertymistä. Tulokset tarjoavat uutta tietoa RNA-replikaatiokompleksin kokoamisreiteistä ja osoittavat, että kierre A on kriittinen viruksen RNA-replikaatiokompleksin kokoamiselle ja toiminnalle, mukaan luettuna sen keskeinen rooli replikaatiokomponenttien kohdentamisessa ja 1a:n toimintatapojen ohjaamisessa.

**Tulos**

Amphipaattinen a-Helix kontrolloi Brome Mosaic Virus Protein 1a:n useita rooleja RNA-replikaatiokompleksin kokoamisessa ja toiminnassa.

**Esimerkki 1.4790**

Nukleoli on suurin ydinorganelli, ja se on ribosomin alayksikön biogeneesin ensisijainen paikka eukaryoottisoluissa. Se rakentuu ribosomaalisen DNA:n geeniryhmien ympärille ja muodostaa erityisiä kromosomipiirteitä, jotka tunnetaan nimellä nukleolaariset järjestäytymisalueet (NOR) ja jotka ovat ribosomaalisen DNA:n transkription paikkoja. Vaikka nukleolien päätoiminta liittyy ribosomin biogeneesin eri vaiheisiin, sellaisten proteiinien läsnäolo, joilla ei ole ilmeistä yhteyttä ribosomin alayksiköiden tuotantoon, viittaa nukleolien lisätoimintoihin, kuten mitoosin säätelyyn, solusyklin etenemiseen, stressivasteeseen ja useiden ribonukleoproteiinikompleksien biogeneesiin. Monet uudet tekijät ja erilliset proteiiniluokat, jotka on tunnistettu nukleolista, tukevat tätä näkemystä, jonka mukaan nukleoli voi suorittaa muitakin toimintoja kuin sen tunnettu rooli ribosomin alayksiköiden biogeneesissä. Tässä tarkastelemme tietämystämme nukleolien toiminnoista ja annamme yksityiskohtaisen kuvan siitä, miten nukleoli osallistuu moniin solupolkuihin.

**Tulos**

Nukleoli: Nucleus: Rakenne ja toiminta

**Esimerkki 1.4791**

Uusia strategioita influenssavirustartuntojen ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi tarvitaan kiireellisesti. Äskettäin löydetty monoklonaalisten vasta-aineiden (mAb) luokka, joka neutraloi ennennäkemättömän laajan kirjon influenssaviruksen alatyyppejä, saattaa tulevaisuudessa olla käyttökelpoinen ihmisillä. Tässä tutkimuksessa arvioidaan tämän uuden mAb-luokan edustajan CR6261:n ja oseltamiviirin tehoa hiirillä. Osoitamme, että CR6261:n 15 mg/kg:n kerta-injektio on parempi kuin viiden päivän oseltamiviirihoito (10 mg/kg/vrk) sekä ennaltaehkäisyssä että tappavien H5N1- ja H1N1-infektioiden hoidossa. Nämä tulokset oikeuttavat laajasti neutraloivien influenssaviruksen vastaisten mAbien prekliinisen arvioinnin jatkamisen influenssavirusinfektioiden ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi.

**Tulos**

H5N1- ja H1N1-influenssavirusta vastaan annetun ihmisen monoklonaalisen vasta-aineen käyttö hiirillä ennen ja jälkeen altistumisen: toimiva vaihtoehto Oseltamiviirille.

**Esimerkki 1.4792**

Antibioottien käyttökielto rehussa rohkaisi ravitsemusasiantuntijoita käyttämään vaihtoehtoja broilereiden kasvun ja suoliston toiminnan ylläpitämiseksi. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Yupingfeng-polysakkaridien (YP) lisäyksen vaikutuksia Qingyuanin partridge-kanan kasvusuoritukseen ja SGLT1:n, GLUT2:n ja GLUT5:n ilmentymiseen. Koe 1: yhteensä 540 kanaa jaettiin satunnaisesti viiteen ryhmään, joissa oli kuusi toistoa. Ruokintakäsittelyt olivat: (1) CON (kontrolliryhmä), perusruokavalio; (2) T1, CON + 0,5 g kg À1 YP; (3) T2, CON + 1 g kg À1 YP; (4) T3, CON + 2 g kg À1 YP; (5) T4, CON + 4 g kg À1 YP. Kokeessa 2 yhteensä 162 henkilöä jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään, joissa oli kolme toistoa. Ruokavaliokäsittelyt olivat: (1) CON, perusruokavalio; (2) T1, CON + 0,5 g kg À1 YP; (3) T2, CON + 1 g kg À1 YP. Päivien 1-14 ja kaiken kaikkiaan T1-ruokavaliota saaneiden kanojen ADG oli korkeampi. Päivänä 42 T1-ryhmässä suolen paksusuolen korkeus oli kasvanut. Päivinä 14 ja 28 T2-ryhmässä pohjukaissuolen ja pohjukaissuolen kylkiluun korkeus pieneni. Pohjukaissuolessa SGLT1:n (päivinä 21, 35 ja 42), GLUT2:n (päivinä 7, 14, 21, 28, 35 ja 42) ja GLUT5:n (päivinä 7, 14, 21 ja 28) ilmentyminen lisääntyi YP:n lisäravinteella. Jejunumissa SGLT1:n (päivät 7, 14, 21, 28 ja 35), GLUT2:n (päivät 14, 21, 28, 35 ja 42) ja GLUT5:n (päivät 7, 14, 21, 28, 35 ja 42) ilmentyminen lisääntyi YP:n lisäannostelun yhteydessä. Ileumissa SGLT1:n (päivät 7, 21, 35 ja 42), GLUT2:n (päivät 7, 14, 21 ja 42) ja GLUT5:n (päivät 7, 14, 21, 28, 35 ja 42) ilmentyminen lisääntyi YP:n lisäannostuksen yhteydessä. YP:n lisääminen ruokavaliossa parantaa kasvusuoritusta ja SGLT1:n, GLUT2:n ja GLUT5:n ilmentymistä suolistossa.

**Tulos**

Yupingfeng-polysakkaridit parantavat Qingyuanin partridge-kanan kasvua säätelemällä SGLT1:n, GLUT2:n ja GLUT5:n mRNA-ekspressiota.

**Esimerkki 1.4793**

CC-kemokiiniligandin 3 (CCL3) roolia dendriittisten solujen (DC) aktivoitumisessa hiiren hepatiittiviruksen (MHV) aiheuttaman keskushermostoinfektion (CNS) jälkeen tutkittiin. Tulokset osoittavat, että CCL3 osallistuu isännän tehokkaaseen vasteeseen MHV-infektioon edistämällä CD11c + CD11b + CD8a À DC:n kypsymistä, aktivoitumista ja siirtymistä kaulan imusolmukkeisiin (CLN). Vähentynyt CD8a À DC:n aktivoituminen korreloi virusspesifisten T-solujen vähentyneen IFN-g-ekspression kanssa, johon liittyi lisääntynyt IL-10-tuotanto, mikä viittaa siihen, että CCL3 vaikuttaa isännän tehokkaaseen vasteeseen virusinfektiota vastaan tehostamalla DC:n T-solujen aktivoitumispotentiaalia. D

**Tulos**

CC-kemokiiniligandi 3 säätelee CD11c + CD11b + CD8a À -dendriittisolujen kypsymistä ja aktivoitumista keskushermoston virusinfektion jälkeen: merkitys T-solujen aktivoitumisessa.

**Esimerkki 1.4794**

Koska elintarvikkeet liittyvät ihmisten eloonjäämiseen ja terveyteen, maan maineeseen ja imagoon sekä taloudelliseen hyötyyn ja asemaan kansainvälisessä kaupassa, niistä on tullut yksi maailman kuumimmista kysymyksistä. Kun maailman väestömäärä kasvaa jatkuvasti, ihmisten elintavat muuttuvat jatkuvasti ja luonnonympäristö heikkenee jatkuvasti, yhteiskunta esittää yhä suurempia vaatimuksia elintarvikkeiden turvallisuudelle. Siksi meidän ei pitäisi varmistaa vain määrän turvallisuus vaan myös laadun turvallisuus elintarvikkeiden turvallisuuden alalla vuoteen 2050 mennessä. Olisi otettava käyttöön uusia konsepteja ja teknisiä keinoja, jotta voidaan varmistaa "vihreän" ja turvallisen maataloustuotannon jatkuva tuotanto ja tarjonta, jotta voidaan vastata ihmisten suuriin elintarviketurvallisuuden, ravitsemuksen ja terveyden tarpeisiin. "Ihmiset pitävät ruokaa ensisijaisena tarpeenaan", ruoka ei ole vain ihmisen perustavanlaatuisin selviytymistarve, vaan myös kansallisen vakauden ja sosiaalisen kehityksen ikuinen teema. Elintarviketeollisuus on 2000-luvulla valtavien muutosten edessä, ja siinä on kaksi tärkeää suuntausta: Ensimmäinen on elintarviketurvallisuuden parantaminen ja toinen elintarvikkeiden ravintoarvon lisääminen. Elintarvikkeiden turvallisuus on yhteiskunnan kehityksen perustarve. Laajasti ottaen elintarvikkeiden turvallisuuteen kuuluvat määrällinen turvallisuus, laadullinen turvallisuus ja ravitsemusturvallisuus. Kun biotieteet ja niihin liittyvät tieteenalat ovat tukeneet maataloustuotantoa valtavasti, viljan tuotanto Kiinassa on kasvanut räjähdysmäisesti, ja elintarvikkeita ja vaatteita koskeva ongelma on periaatteessa ratkaistu. Yhteiskunnallisen kehityksen ja nykytilanteen perusteella elintarviketurva tarkoittaa siis enemmän elintarvikkeiden laadun turvallisuutta.

**Tulos**

Etenemissuunnitelma 2050 6 Maataloustuotannon ja elintarviketurvallisuuden tieteen ja teknologian kehittämisen etenemissuunnitelma Etenemissuunnitelma 2050 6 Maataloustuotannon ja elintarviketurvallisuuden tieteen ja teknologian kehittämisen etenemissuunnitelma

**Esimerkki 1.4795**

Korkean verenpaineen ja sen sydän- ja verisuonikomplikaatioiden lievittämiseksi määrätään lääkkeitä, jotka estävät angiotensiini II:n (AngII) tuotantoa tai sen pääsyä tyypin 1 angiotensiinireseptoriin (AT 1 R). Niinpä paljon tutkimusta on keskitetty AT 1 R:n aktivaation ja signaloinnin molekyylifarmakologiaan. Yhtenä nousevana teemana on, että AT 1 R tuottaa sekä G-proteiinista riippuvaisia että riippumattomia signaaleja ja että nämä transduktiojärjestelmät vaikuttavat erikseen AT 1 R:n biologiaan terveydessä ja sairaudessa. Säätelymolekyylit, joita kutsutaan arrestiineiksi, ovat keskeisiä tässä prosessissa, samoin kuin AT 1 R:n kyky toimia ristikkäin muiden reseptorijärjestelmien kanssa, kuten kasvutekijäreseptorien laajasti tutkittu transaktivaatio. AT 1 R:n toimintaa voivat myös muokata AGTR-geenin polymorfismit, jotka voivat muuttaa merkittävästi reseptorin ilmentymistä ja toimintaa, reseptorin kyky dimerisoitua/oligomerisoitua, mikä muuttaa farmakologiaa, sekä soluympäristö, jossa reseptori sijaitsee. Yhdessä nämä AT 1 R:n osatekijät "maustavat" vasteen angiotensiinille; ne voivat myös vaikuttaa sairauteen, määrittää nykyisten lääkkeiden tehon ja tarjota ainutlaatuisen mahdollisuuden kehittää uusia terapeuttisia lääkkeitä, jotka vaikuttavat vain AT 1 R:n toiminnan valikoiviin puoliin.

**Tulos**

Tyypin 1 angiotensiinireseptorin farmakologia: G-proteiineja pidemmälle menevä signalointi

**Esimerkki 1.4796**

Taustaa: H1N1-pandemian esiintyvyys ja vakavuus vaihtelivat merkittävästi eri väestöryhmien ja maantieteellisten alueiden välillä. Pyrimme tutkimaan H1N1-pandemian tarttuvuuden vaihtelua eri terveysalueilla (mukaan lukien kaupunkikeskukset ja syrjäiset, eristyksissä olevat yhteisöt) Manitoban maakunnassa Kanadassa. Menetelmät: Richardsin mallia käytettiin laboratoriovahvistettujen tapausten päivittäiseen määrään sovittamiseen ja H1N1-pandemian kevät- ja syksyaaltojen leviävyyden (jota kutsutaan peruslisääntymisluvuksi, R 0 ), kaksinkertaistumisaikojen ja taudinpurkausten käännekohtien arvioimiseen useilla terveysalueilla. Havaitsimme huomattavaa vaihtelua R 0 -estimaateissa, jotka vaihtelivat 1,55:stä 2,24:ään ja joiden luottamusväli vaihteli 1,45:stä 2,88:aan, eli keskimääräinen sukupolvisukupolvisuusaika oli 2,9 päivää, sekä lyhyempiä kaksinkertaistumisaikoja joissakin syrjäisissä ja eristyneissä yhteisöissä kuin kaupunkikeskuksissa, mikä viittaa siihen, että tauti levisi näissä yhteisöissä nopeammin ensimmäisen aallon aikana. Toisen aallon osalta R e , tehokas lisääntymisluku, on arvioitu pienemmäksi syrjäisissä ja eristyksissä olevissa yhteisöissä; taudinpurkausten taustalla näyttää kuitenkin olleen jonkin verran suurempi tarttuvuus kaupunkikeskuksissa. Päätelmät: Vuoden 2009 pandemiaepidemian puhkeamissa oli huomattavaa maantieteellistä vaihtelua tarttuvuudessa. Tulokset korostavat R 0 -arvon arvioinnin tärkeyttä terveydenhuoltotoimien suunnittelussa, mutta samalla ne osoittavat, että laajamittaisten epidemioiden tarttuvuuden ennustaminen ei välttämättä kuvaa uskollisesti taudin varhaista leviämistä syrjäisissä ja eristyksissä olevissa yhteisöissä.

**Tulos**

Vuoden 2009 H1N1-pandemian tarttuvuuden vaihtelu Kanadan yhteisöissä.

**Esimerkki 1.4797**

Jotta ymmärtäisimme paremmin PEDV:n kenttäisolaattien molekyyliepidemiologiaa ja geneettistä monimuotoisuutta, luonnehdimme tässä tutkimuksessa Kiinassa vuonna 2016 puhjenneesta taudinpurkauksesta peräisin olevan uuden PEDV-muunnoksen JSCZ1601 täydellisen genomisekvenssin. PEDV-isolaatin pituus oli 28 033 nukleotidia (nt) ilman polyadenyloituja sekvenssejä. JSCZ1601:n koko genomisekvenssiin perustuva fylogeneettinen analyysi ryhmitti sen vuoden 2010 jälkeen määritettyjen pandemiavarianttien kanssa ryhmään 2 (G2). JSCZ1601:n S-geeni muodosti kuitenkin uuden alaryhmän, joka erosi muita G2-kantoja sisältävistä alaryhmistä. S-geenien koodaamien aminohappojen vertaileva analyysi osoitti, että JSCZ1601:n S-proteiinin N-terminaalissa oli uusi kahden aminohapon deletio (N58 ja S59) verrattuna kaikkiin tunnistettuihin genoryhmiin. Lisäksi JSCZ1601:n 5′UTR:n 5′-terminaalissa havaittiin vertailukantoihin verrattuna G-insertio. Eläinkokeet osoittivat, että tämä kanta oli erittäin patogeeninen vastasyntyneille sioille. Kaiken kaikkiaan Manner-Kiinasta löydettiin PEDV-kanta, jolla oli uudet molekyylipiirteet ja fylogeniat. PEDV:n muunnosten seurantaa on tarpeen tehostaa. Sian epidemialliselle ripulille (PED) on ominaista vakava vesiripuli, joka johtaa porsaiden kuivumiseen ja korkeaan kuolleisuuteen. Taudin aiheuttaa PED-virus (PEDV), joka kuuluu Coronaviridae-heimoon, Alphacoronavirus-sukuun ja jolla on yksijuosteinen positiivisen sensorisen RNA-genomi 1,2 . PEDV:n genomi on noin 28 kb nukleotidien (nt) pituinen, ja se sisältää 5′ siirtämättömän alueen (5′ UTR), 3′ UTR:n, jossa on polyadenyloitunut häntä, ja vähintään seitsemän avointa lukukehystä (ORF), jotka on järjestetty seuraavassa järjestyksessä: ORF1a, ORF1b, piikki- (S) glykoproteiinigeeni, ORF3 hypoteettinen proteiinigeeni, kuorigeeni (E), membraanigeeni (M) ja nukleokapsidigeeni (N) 3,4 . 5′ UTR on noin 291-296 nt pitkä ja 3′ UTR on noin 334 nt pitkä. Kaksi pitkää ORF:ää, ORF1a ja ORF1b, vievät kaksi kolmasosaa genomista ja koodaavat kahta ei-rakenteellista polyproteiinia (pp1a ja pp1b), jotka ohjaavat genomin replikaatiota ja transkriptiota 5 . PED:stä raportoitiin ensimmäisen kerran ruokinta- ja lihasioilla Englannissa vuonna 1971 2 . Kiinassa PED tunnistettiin satunnaisena viruksen aiheuttamana suolistosairautena sikakarjoissa ennen vuotta 2010 6-8 . Kiinassa on kuitenkin esiintynyt vuodesta 2010 lähtien PED-tapauksia, joihin on liittynyt entistä vakavampaa ripulia, oksentelua ja kuivumista. Taudin liikkuvuusaste oli jopa 100 prosenttia ja kuolleisuusaste 80-100 prosenttia alle 10 päivän ikäisillä porsailla, ja se on tunnustettu tuhoisaksi sairaudeksi, joka aiheuttaa kuolemaa vastasyntyneille porsaille 9,10 . Kiinassa on raportoitu uusista taudinpurkauksista, jotka liittyvät uuteen PEDV-kantaan, joka on geneettisesti kaukana PEDV:n prototyyppikannasta CV777, 8,11,12 . Sen jälkeen PED-taudinpurkaukset ovat lisääntyneet huomattavasti ja levinneet nopeasti eri maihin. Huhtikuun 2013 lopulla PED varmistui ensimmäisen kerran Yhdysvalloissa, ja sen jälkeen se levisi nopeasti koko maahan 13-15 .

**Tulos**

Kiinalaisen sikojen epidemiallisen ripuliviruksen karakterisointi, jossa on uusia lisäyksiä ja poistoja genomissa OPENissa

**Esimerkki 1.4798**

Taustaa: Tuhkarokko, jonka aiheuttaa paramyxovirus ja jolle on ominaista kuume, huonovointisuus, yskä, kurkkumätä, sidekalvotulehdus ja makulopapulaarinen ihottuma, voi johtaa keuhkokuumeeseen, enkefaliittiin ja kuolemaan. Kuolemaan johtaneet tuhkarokkotapaukset ovat Sri Lankassa harvinaisia sen jälkeen, kun kansallinen rokotusohjelma otettiin käyttöön vuonna 1984. Sen jälkeen kuolemantapauksia havaittiin 0,1 prosenttia lokakuun 1999 ja kesäkuun 2000 välisenä aikana, mikä on hyvin alhainen luku verrattuna muihin alueellisiin maihin. Rokotusohjeita tarkistettiin edelleen vuosina 2001, 2011 ja 2012, jolloin suositeltiin lisärokotuksia 4-21-vuotiaille, joilla on todennäköisesti riittämätön rokotussuoja, jotta tuhkarokko saataisiin hävitettyä vuoteen 2020 mennessä. Vuosina 2013-2014 raportoitiin kuitenkin 4690 tapausta, joista suurin osa oli alle vuoden ikäisiä lapsia. Aikuisten esiintyvyyttä on vaikea löytää julkaistuista epidemiologisista raporteista, mutta vuoden 2013 kolmannella neljänneksellä se oli 38 prosenttia (1008 potilaasta). Tämän taudinpurkauksen aikana Sri Lankan pohjoisen keskisen maakunnan 73/101 (72 %) raportoitua tapausta oli yli 12-vuotias, ja 50 % oli yli 29-vuotiaita. 14 srilankalaista aikuispotilasta [mediaani-ikä 32 vuotta (vaihteluväli 25-48)], joilla oli kesäkuun 2014 ja maaliskuun 2016 välisenä aikana satunnaisesti todettu tuhkarokkoinfektio, otettiin retrospektiivisesti mukaan tietoon perustuvan suostumuksen jälkeen. Kliinistä esitystä, immunisaatiota ja muita asiaankuuluvia seikkoja koskevat tiedot kerättiin haastattelijan antamalla kyselylomakkeella tai potilasasiakirjojen avulla. Potilailla esiintyi korkeaa kuumetta, päänsärkyä, voimakasta vartalokipua, kurkkukipua, kuivaa yskää, voimakasta kyynelehtimistä, punaisia silmiä ja kaulan takaosan lymfadenopatiaa 3-5 päivän ajan. Myöhemmin heille kehittyi erillinen makulopapulaarinen ihottuma, joka auttoi diagnoosin tekemisessä. Heillä oli vaihtelevassa määrin leukopeniaa, lymfosytoosia, trombosytopeniaa ja maksan toimintahäiriöitä, jotka muistuttivat muita akuutteja kuumeisia sairauksia, kuten dengueta, chikungunya-, leptospiroosi- tai zikavirusinfektiota. Diagnoosi viivästyi vähintään 3-5 päivää (joillakin potilailla jopa ihottuman ilmaantumisen jälkeen), mikä johtui siitä, että taudin esiintymisestä ei tiedetty, tuhkarokko ei ollut tuttu aikuisille, tauti ei ollut spesifinen ja nopeaa diagnostiikkaa ei ollut saatavilla, mikä aiheutti tartuntariskin immuunipuutteiselle tai immuunipuutteiselle henkilökunnalle tai potilaille. Tartuntalähteen tunnistaminen näissä satunnaisissa aikuistapauksissa sekä niiden virologinen seuranta ja molekyyliepidemiologia ovat tärkeitä, jotta tartunnan leviäminen voidaan katkaista ja tuhkarokko voidaan poistaa Sri Lankasta vuoteen 2020 mennessä.

**Tulos**

Aikuisten tuhkarokkotapaukset: tutkimusartikkeli

**Esimerkki 1.4799**

Maailmanlaajuisesti satojatuhansia koiria pidetään kenneleissä, mutta koirien hyvinvoinnin arvioimiseksi näissä ympäristöissä ei ole olemassa vakiomenetelmiä. Eläintieteessä kiinnitetään yhä enemmän huomiota eläimiin perustuvien toimenpiteiden merkitykseen hyvinvointitilanteen määrittämisessä, ja tässä asiakirjassa tarkastellaan niitä toimenpiteitä, joita on käytetty kennelkoirien kanssa, ja kiinnitetään erityistä huomiota niiden validiteettiin ja käytännöllisyyteen. Fysiologisesta näkökulmasta tarkastellaan tutkimuksia, joissa on käytetty kortisolia, sykettä ja sykevaihtelua, lämpötilan muutoksia ja immuunijärjestelmän toimintaa. Käyttäytymismittareilla on myös suuri merkitys koirien hyvinvointia käsiteltäessä, joten tarkastellaan tutkimuksia, jotka koskevat pelko- ja ahdistuneisuuskäyttäytymistä, epänormaalia käyttäytymistä, kuten stereotyyppistä käyttäytymistä, sekä reaktioita vieraita ja uusia esineitä kohtaan. Lopuksi mainitaan myös rajallinen määrä tutkimuksia, joissa on pyritty käyttämään kognitiivista vinoumaa ja oppimiskykyä kognitiivisina mittareina. Tähänastinen kirjallisuus tarjoaa vahvan taustatiedon siitä, mitkä toimenpiteet voivat olla hyödyllisiä kennelissä pidettävien koiraeläinten hyvinvoinnin määrittämisessä, mutta lisätutkimuksia tarvitaan näiden menetelmien käytön arvon arvioimiseksi tarkemmin erityisesti koirien välisten suurten yksilöllisten erojen vuoksi.

**Tulos**

Koirien hyvinvoinnin arviointi - katsaus eläimiin perustuviin toimenpiteisiin.

**Esimerkki 1.4800**

Kiinan tartuntatautiprofiili on muuttunut viime vuosikymmeninä sosiaalisen ja taloudellisen kehityksen, ympäristön, elintarvikkeiden, veden ja asumisen laadun sekä kansanterveysinfrastruktuurin nopean kehityksen myötä. Erityisesti viisi ilmoitettavaa tartuntatautia on lähes hävitetty ja 18 muun ilmoitettavan tartuntataudin esiintyvyys on vähentynyt merkittävästi. Odottamatta yli 10 ilmoitettavan tartuntataudin, kuten HIV:n, luomistaudin, kupan ja denguekuumeen, esiintyvyys on lisääntynyt. Useista tartuntatautiepidemioista/tapahtumista on kuitenkin raportoitu lähes joka vuosi, ja maahantuodut tartuntataudit ovat lisääntyneet vuodesta 2015 lähtien. Uusia taudinaiheuttajia ja yli 100 uutta tunnettujen taudinaiheuttajien genotyyppiä tai serotyyppiä on tunnistettu. Joitakin tartuntatauteja näyttävät pahentavan eri tekijät, kuten nopea kaupungistuminen, siirtotyöläisten suuri määrä, muutokset ilmastossa, ekologiassa ja politiikassa, kuten viljelymaiden palauttaminen metsiksi. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto Kiinan nykyisistä kokemuksista ja opetuksista uusien ja uudelleen ilmenevien tartuntatautien hallinnassa, erityisesti ekologian, ilmaston ja käyttäytymisen vaikutuksista, joista pitäisi olla hyötyä muiden maiden auttamiseksi tartuntatautien valvonnassa ja ehkäisyssä.

**Tulos**

Esiin nousevien ja uudelleen ilmenevien tartuntatautien maisema Kiinassa: ekologian, ilmaston ja käyttäytymisen vaikutus.

**Esimerkki 1.4801**

Taustaa: Epidemiologisten tietojen kerääminen on aloitettava mahdollisimman pian tapahtuman alkamisen jälkeen, jos puhkeaa uusi tartuntatauti tai tapahtuu ympäristökatastrofi. Kyselylomakkeet laaditaan yleensä jokaista tapahtumaa varten alusta alkaen, mikä johtaa epidemiologisten vastausten huomattavaan viivästymiseen, mikä haittaa kyseisen tapahtuman ymmärtämistä ja hallintaa. Lisäksi eri kyselylomakkeiden vastauksista rakennettuja julkisen terveydenhuollon ja/tai akateemisten laitosten tietokantoja on yleensä vaikea yhdistää, mikä haittaa tarvittavaa yhteistyötä. Pyrimme osoittamaan, että sähköisen kaupankäynnin konsepteja ja ohjelmistotyökaluja voidaan helposti mukauttaa siten, että tiedot voidaan kerätä nopeasti tartuntatautiepidemian tai ympäristökatastrofin jälkeen. Tässä tapauksessa "asiakkaat" ovat epidemiologeja, jotka täyttävät ostoskorinsa standardoiduilla kysymyksillä. Menetelmät: Kullekin epidemiologiselle alalle laaditaan kysymysluettelo yksilöimällä asiaankuuluvat muuttujat samankaltaisia olosuhteita koskevan julkaistun kirjallisuuden tarkastelun perusteella. Kukin kysymys on merkitty lähdejulkaisuja koskevilla tiedoilla. Epidemiologit voivat sitten räätälöidä omat kyselylomakkeensa valitsemalla sopivia kysymyksiä tästä luettelosta. Ohjelmisto tarjoaa heille välittömästi valmiita lomakkeita ja verkkokyselylomakkeita. Kaikki eri EpiBasket-käyttäjien muodostamat tietokannat ovat yhteentoimivia, koska vastaavat kyselylomakkeet on johdettu samasta kysymyskokonaisuudesta. Tulokset: Prototyyppi kehitettiin tietämys-, asenne- ja toimintatapakyselyjä varten, jotka ovat yksi epidemiologisen tutkimuksen osa-alueista, joita tutkitaan usein epidemian puhkeamisen tai ympäristökatastrofin aikana tai sen jälkeen. Kysymysluettelo laadittiin vuoden 2003 vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän epidemian aikana tai sen jälkeen tehtyjen KAP-tutkimusten tarkastelun perusteella. Päätelmät: Vakioidun tiedon nopeaa keräämistä taudinpurkauksen tai ympäristökatastrofin jälkeen voidaan helpottaa siirtämällä sähköisen kaupankäynnin paradigma epidemiologiaan ja hyödyntämällä jo saatavilla olevia tehokkaita ohjelmistotyökaluja.

**Tulos**

EpiBasket: miten sähköisen kaupankäynnin välineet voivat parantaa epidemiologista valmiutta?

**Esimerkki 1.4802**

Tehokkaan viruslääkkeen GSK983:n vaikutustavan genominlaajuinen analyysi johti dihydroorotaattidehydrogenaasin (DHODH) tunnistamiseen sen kohteena sekä havaittiin, että pyrimidiinien pelastusväylien geenien tyrmäys herkisti solut GSK983:lle. Koska GSK983 on tehoton viruslääke fysiologisten uridiinipitoisuuksien läsnä ollessa, tutkimme GSK983:n yhdistämistä pyrimidiinien pelastuksen estäjiin. Syntetisoimme ja arvioimme uridiinin pelastuksen estäjän syklopentyyliurasiilin (CPU) analogeja. Havaitsimme, että CPU muuntui soluissa tehokkaasti sen trifosfaateiksi. Kun se yhdistettiin GSK983:een, se johti solujen UTP- ja CTP-varastojen suuriin pudotuksiin. Näin ollen CPU-GSK983 tukahdutti dengueviruksen replikaation fysiologisten uridiinipitoisuuksien läsnä ollessa. Lisäksi CPU-GSK983-yhdistelmä lisäsi huomattavasti RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) eston vaikutusta virusgenomin infektioon. Tuloksemme korostavat uutta isäntään kohdistuvaa strategiaa RdRp:n estäjien viruksenvastaisen vaikutuksen tehostamiseksi.

**Tulos**

RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin eston antiviraalisen tehon tehostaminen yhdistämällä se pyrimidiinimetabolian modulaattoreihin.

**Esimerkki 1.4803**

Kystisessä fibroosissa Pseudomonas aeruginosa (Pa) kolonisoi keuhkot, mikä johtaa keuhkoputkien epiteelin krooniseen tulehdukseen. ChaC-glutationispesifinen γglutamyylisyklotransferaasi 1:n (CHAC1) mRNA ilmentyy eri tavoin ihmisen primaarisissa hengitysteiden epiteelisoluissa keuhkoputkissa (hAECB), jotka ovat peräisin CF-potilailta ja terveiltä potilailta lähtötilanteessa ja Pa-infektion yhteydessä. CHAC1 hajottaa glutationia ja liittyy ER-stressiin ja apoptoosireitteihin. Tässä tutkimuksessa tarkastelimme CHAC1:n roolia tulehdusreaktiossa ja apoptoosissa keuhkoepiteelisoluissa. Ensinnäkin vahvistimme käänteisellä transkriptiolla kvantitatiivisella polymeraasiketjureaktiolla, että CHAC1-mRNA:ta yliekspressoitiin hAECB-soluissa, jotka olivat peräisin potilailta, joilla ei ollut CF:ää, verrattuna ilmentymiseen hAECB-soluissa, jotka olivat peräisin potilailta, joilla oli CF:ää, Pa-infektion (PAK-kanta) yhteydessä. Lisäksi osoitettiin, että Pa:n virulenssitekijät LPS ja flagelliini indusoivat CHAC1-ekspressiota soluissa, jotka olivat peräisin CF-potilaista. Käyttämällä NCI-H292-keuhkoepiteelisoluja havaitsimme, että LPS:n indusoima CHAC1-mRNA:n ilmentyminen oli PERK:sta riippumatonta ja että siihen osallistui ATF4. Lisäksi osoitimme CHAC1:n pientä häiritsevää RNA:ta käyttäen, että vähentynyt CHAC1-ekspressio LPS- ja flagellinistimulaation yhteydessä liittyi tulehdusmerkkien modulointiin ja NF-κB-signaloinnin muuttumiseen. Lopuksi osoitimme, että Pa ei pystynyt indusoimaan apoptoosia NCI-H292-soluissa. Tuloksemme viittaavat siihen, että CHAC1 osallistuu keuhkosolujen tulehduksen säätelyyn Pa-infektion aikana, ja se voi selittää CF-potilaiden hengitysteissä esiintyvän liiallisen tulehduksen.

**Tulos**

CHAC1 ilmentyy eri tavoin normaaleissa ja kystisen fibroosin keuhkoputkien epiteelisoluissa ja säätelee Pseudomonas aeruginosa -bakteerin aiheuttamaa tulehdusreaktiota

**Esimerkki 1.4804**

. Eksoni 2:n sisältämät myeliinin perusproteiinin MBP:n transkriptiot ilmentyvät hiirillä ja ihmisillä myelinisaation kehittymisen aikana ja aikuisilla hiirillä viruksen aiheuttaman demyelinisaation jälkeisen remyelinisaation aikana. Koska remyelinisaatio on tyypillistä keskushermoston vaurioille Ž . Ž . kokeellisen allergisen enkefalomyeliitin EAE:n ja MS-taudin (multippeliskleroosi) aikana, tutkimme, ilmenevätkö MBP:n eksoni 2:n sisältävät isomuodot EAE:n vaurioissa uusiutuvan taudin aikana. Eksoni 2:n sisältäviä MBP:n transkripteja havaittiin in situ -hybridisaatiolla 17:ssä 52:sta EAE-hiirestä ja 16:ssa 30:stä hiirestä ensimmäisen tai toisen halvausjakson huipulla. Näin ollen eksoni 2:ta sisältävät MBP-transkriptit ilmentyvät keskushermoston vaurioissa kroonisen uusiutuvan autoimmuunitaudin aktiivisten vaiheiden aikana. Näiden havaintojen vaikutuksia tuleviin hoitomuotoihin, joilla pyritään tehostamaan remyelinaatiota EAE:ssä ja mahdollisesti MS-taudissa, käsitellään.

**Tulos**

Eksoni 2:n sisältävä myeliinin perusproteiini MBP:n transkriptiot ilmentyvät ž / kokeellisen allergisen enkefalomyeliitin (EAE) vaurioissa.

**Esimerkki 1.4805**

Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV), lintujen koronavirus, aiheuttaa suuria taloudellisia menetyksiä siipikarjateollisuudessa. Virus tarttuu pääasiassa hengitysteiden epiteeliin, mutta sitä voidaan havaita myös muissa elimissä. Viruksen toiminnallista reseptoria ei ole löydetty, eivätkä IBV:n kenttäkannat tartu tavanomaisiin solulinjoihin. Äskettäin on osoitettu, että C-tyypin lektiinit DC-SIGN/L-SIGN voivat edistää useiden koronavirusten pääsyä. Tässä tutkimuksessa selvitetään, ovatko DC-SIGN/L-SIGN IBV:n sisäänpääsyn määrääviä tekijöitä. Osoitamme, että tuomalla ihmisen DC-SIGN/L-SIGN:iä ei-permissivisiin soluihin IBV:n aiheuttama infektio lisääntyy dramaattisesti. DC-SIGN-välitteinen infektio estettiin mannaani- ja anti-lektiinivasta-aineilla, ja se oli riippumaton solun sialiinihappotasosta. IBV-infektion voimistumista tapahtui myös IBV:n eri serotyyppien osalta. Tuloksemme osoittivat, että DC-SIGN:n kaltaiset lektiinit pystyvät välittämään tehokasta IBV-infektiota, vaikka lintuille spesifistä reseptoria ei olisikaan.

**Tulos**

C-tyypin lektiinien DC-SIGN tai L-SIGN ilmentäminen muuttaa isäntäsolujen alttiutta lintujen koronavirukselle, tarttuvalle keuhkoputkentulehdusvirukselle.

**Esimerkki 1.4806**

Keuhkonsiirtopotilaat ovat immunosuppressoitujen potilaiden haavoittuva ryhmä, joka on altis usein hengitystieinfektioille. Tutkimme 71 keuhkonsiirtopotilaan 60 hengitystieoirejaksoa. Lähes puolella näistä jaksoista ei tiedetty infektioiden etiologiaa laajoista rutiinidiagnostisista testeistä huolimatta. Analysoimme uudelleen kaikkien niiden jaksojen hengitystietutkimukset, joiden etiologia oli määrittelemätön, havaitakseen mahdolliset viruspatogeenit, jotka jäivät huomaamatta tai joita ei otettu huomioon rutiinidiagnostiikassa. Hengitystienäytteet rikastettiin virusten osalta suodattamalla ja nukleaasimädätyksellä, koko nukleiinihapot uutettiin ja monistettiin satunnaisesti ennen metagenomista virusten sekvensointia suurella läpimenolla. Virukset tunnistettiin bioinformatiikan avulla ja vahvistettiin ja kvantifioitiin spesifisellä reaaliaikaisella PCR:llä. Rutiinidiagnostiikkaa täydennettäessä tunnistimme ja vahvistimme infektion virusetiologian metagenomisen lähestymistapamme avulla neljällä potilaalla (kolme Rhinovirus A -infektiota, yksi Rhinovirus B -infektio), vaikka spesifisen multipleksi-PCR:n tulokset olivat aluksi negatiivisia. Huomattavaa on, että suurin osa näytteistä oli positiivisia myös Torque teno -viruksen (TTV) ja ihmisen herpesviruksen 7 (HHV-7) suhteen. Vaikka TTV-viruskuormitus lisääntyi immunosuppression myötä sekä nielun pyyhkäisynäytteissä että veressä PLOS ONE | https://doi.

**Tulos**

Metagenominen sekvensointi täydentää rutiinidiagnostiikkaa viruspatogeenien tunnistamisessa keuhkonsiirron saaneilla potilailla, joiden hengitystieinfektion etiologia on tuntematon.

**Esimerkki 1.4807**

C-hepatiittivirukseen (HCV) sairastuu maailmanlaajuisesti yli 150 miljoonaa ihmistä. Useimmissa tapauksissa HCV-infektio kroonistuu aiheuttaen maksasairauksia, jotka vaihtelevat fibroosista kirroosiin ja hepatosellulaariseen karsinoomaan. HCV vaikuttaa kolesterolin homeostaasiin, ja molekyylitasolla viruksen elinkaaren jokainen vaihe liittyy läheisesti lipidiaineenvaihduntaan. Tässä katsauksessa esitämme päivitetyn katsauksen lipideistä ja apolipoproteiineista, jotka osallistuvat HCV:n infektiosyklin vaiheisiin: sisäänpääsyyn, replikaatioon ja kokoamiseen. Lisäksi kokoonpanoprosessin tuloksena syntyy lipoviropartikkeli, joka on C-hepatiittivirionin erityispiirre. Tämä katsaus havainnollistaa esimerkin monimutkaisesta viruksen ja isännän vuorovaikutuksesta, jota ohjaa lipidimetabolia.

**Tulos**

C-hepatiittiviruksen elinkaari ja rasva-aineenvaihdunta

**Esimerkki 1.4808**

Kokeellinen koronavirusretinopatia (ECOR) on viruksen aiheuttama verkkokalvon rappeutumismalli, joka koostuu sekä geneettisistä että autoimmuunikomponenteista. Koska TNF-a:lla on merkitystä immuunivälitteisissä prosesseissa, arvioimme TNF-a/TNF-a-reseptorien ja myöhemmän signaalimolekyylin typpioksidin (NO) tasoja taudin aikana sekä verkkokalvon rappeutumiselle alttiilla BALB/c- että rappeutumiselle resistenteillä CD-1-hiirillä. Koronavirusinjektion jälkeen TNF-a-mRNA:ta havaittiin verkkokalvoissa korkeammalla tasolla, ja TNF-a ( p < 0,005) ja sTNFR1 ( p < 0,0005) -proteiinien pitoisuudet olivat kohonneet BALB/c-hiirten seerumissa mutta eivät CD-1-hiirten seerumissa. Vaikka sTNFR2-proteiinien pitoisuudet olivat koholla sekä BALB/c- ( p < 0,00005) että CD-1- ( p < 0,005) hiirillä verrattuna kontrolleihin, pitoisuudet olivat korkeampia BALB/c-hiirillä ( p < 0,0005). Vaikka iNOS:n geeniekspressio oli aluksi korkea BALB/c-hiirillä, se väheni infektion akuutin vaiheen aikana, kun taas CD-1-hiirillä se lisääntyi. Nämä kehityssuunnat johtuvat monosyyttien TNFR2:n vapautumisen eroista ( p < 0,0005) kantojen välillä, koska sTNFR2 vähensi ( p < 0,01) NO-tuotannon tasoja. Nämä tutkimukset osoittavat, että virustartunnan jälkeinen verkkokalvon rappeutuminen liittyy TNF-a/TNF-reseptorien lisääntyneeseen vapautumiseen yhdistettynä NO:n alaregulaatioon. Lisäksi ne viittaavat siihen, että nämä molekyylit ovat mukana immuunivasteen muutoksissa, jotka johtavat autoimmuunireaktiivisuuteen. Julkaisija: Elsevier B.V.

**Tulos**

Verkkokalvon rappeutuminen kokeellisessa koronavirusretinopatiassa (ECOR) liittyy lisääntyneeseen TNF-a:han, liukoiseen TNFR2:een ja muuttuneeseen TNF-a-signalointiin.

**Esimerkki 1.4809**

Taustaa. Hengityselinsairauksista johtuvia kuolinsyitä koskevia tietoja on Afrikassa vähän. Menetelmät. Tammikuusta huhtikuuhun 2013 28 Afrikan maata kutsuttiin osallistumaan vuosien 2009-2012 influenssaseurannassa havaittujen vakaviin akuutteihin hengityselinsairauksiin (SARI) liittyvien kuolemantapausten tarkasteluun. Tulokset. 23 maata (82 %) vastasi, 11 (48 %) keräsi kuolleisuustietoja ja 8 toimitti tietoja. Tiedot kerättiin 37 714 SARI-tapauksesta, ja 3091 (8,2 %; maakohtainen vaihteluväli 5,1-25,9 %) tapauksesta testattiin positiivisesti influenssaviruksen suhteen. Kuolemantapauksia ilmoitettiin 1073 (2,8 %; maakohtainen vaihteluväli 0,1-5,3 %), joista 57:ssä (5,3 %) todettiin influenssavirus. Kuolemantapausten osuus (CFP) oli korkeampi niissä maissa, joissa kuolemantapauksista raportoitiin järjestelmällisesti, kuin niissä, joissa raportointi oli satunnaista. Influenssaan liittyvä CFP oli 1,8 % (57 tapausta 3091:stä), kun se oli 2,9 % (1016 tapausta 34 623:sta) influenssavirusnegatiivisissa tapauksissa (P < .001). Muiden hengitystiepatogeenien varalta testatuista 834 kuolemantapauksesta (77,7 %) yleisimmin tunnistettiin rinovirus (107 [12,8 %]), adenovirus (64 [6,0 %]), hengitystieinfektiovirus (60 [5,6 %]) ja Streptococcus pneumoniae (57 [5,3 %]). 1073 kuolemantapauksesta 402 (37,5 %) koski 0-4-vuotiaita, 462 (43,1 %) koski 5-49-vuotiaita ja 209 (19,5 %) koski ≥50-vuotiaita. Päätelmät. Vain harvat Afrikan maat keräävät järjestelmällisesti tietoja hengityselinsairauksien vuoksi sairaalahoitoon joutuneiden henkilöiden kuolemantapauksista. Hengityselinsairauksista johtuvien kuolemantapausten tiukempi seuranta voi tunnistaa riskiryhmiä, joihin rokotteiden käyttöä ja muita ennaltaehkäisystrategioita voidaan kohdentaa.

**Tulos**

17 Terveys- ja sosiaalihuoltoministeriö - Tansania

**Esimerkki 1.4810**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus 2 (SARS-CoV-2) on aiheuttaja vuoden 2019 koronavirustautiin (COVID-19), joka vaikuttaa tällä hetkellä kielteisesti väestöön ja häiritsee maailmantaloutta. SARS-CoV-2 kuuluu +RNA-virusperheeseen, joka käyttää genominaan yksisäikeisiä positiivis-sisältöisiä RNA-molekyylejä. SARS-CoV-2:lla, kuten muillakin koronaviruksilla, on +RNA-virukseksi epätavallisen suuri genomi, joka koodaa neljää rakenneproteiinia - matriksia (M), pientä kuorta (E), piikkiä (S) ja nukleokapsidin fosfoproteiinia (N) - ja kuusitoista ei-rakenteellista proteiinia (nsp1-16), jotka yhdessä varmistavat viruksen lisääntymisen isäntäsolussa. Nukleokapsidin fosfoproteiini N on välttämätön viruksen genomin liittämiseksi viruksen kalvoon. Sen N-terminaalinen RNA:ta sitova domeeni (N-NTD) vangitsee RNA-genomin, kun taas C-terminaalinen domeeni ankkuroi ribonukleoproteiinikompleksin viruskalvoon vuorovaikutuksessa M-proteiinin kanssa. Tässä luonnehdimme N-NTD:n rakennetta ja sen vuorovaikutusta RNA:n kanssa NMR-spektroskopian avulla. Havaitsimme N-NTD:n pinnalla positiivisesti varautuneen kanjonin, joka on vuorattu arginiinijäännöksillä, mikä viittaa oletettuun RNA:n sitoutumiskohtaan. Seuraavaksi suoritimme NMR-titrauskokeen RNA-dupleksilla. N-NTD:n NMR-spektrissä havaittujen signaalien sijainnin muutosten perusteella pystyimme rakentamaan mallin N-NTD:stä kompleksissa RNA:n kanssa.

**Tulos**

SARS-CoV-2-nukleokapsidin fosfoproteiinin RNA-tunnistuksen rakenteellinen perusta.

**Esimerkki 1.4811**

Tarkoituksenamme oli testata hypoteesia, jonka mukaan tuumorinekroositekijä alfaa konvertoivan entsyymin (TACE) geenin vaimentaminen voi vähentää leesion tulehdusta ja positiivista verisuonten uudelleenmuodostusta sekä parantaa plakin vakautta ateroskleroosin kani-mallissa. Kaneiden vatsa-aortan plakkeihin ruiskutettiin lentiivirus-välitteistä TACE-shRNA:ta, joka alensi tehokkaasti TACE:n ilmentymistä ja toimintaa viikolta 8 viikolle 16. TACE-geenin vaimentaminen vähensi remodeling-indeksiä ja plakkitaakkaa sekä vähensi makrofagien ja lipidien pitoisuutta ja lisäsi sileiden lihassolujen ja kollageenin pitoisuutta aortan plakeissa. Lisäksi TACE-geenin vaimentaminen vähensi P65:n, iNOS:n, ICAM-1:n, VEGF:n ja Flt-1:n paikallista ilmentymistä ja MMP9:n ja MMP2:n aktiivisuutta, kun taas TGF-β1:n paikallinen ilmentyminen lisääntyi ja uusien verisuonten määrä väheni aortassa. TACE:n shRNA-hoito johti TACE:n alareguloituun ilmentymiseen makrofageissa ja tylsytti ERK-P38-fosforylaatiota ja putkien muodostumista yhdessä viljellyissä hiiren verisuonten sileissä lihassoluissa tai ihmisen napanuorasuonen endoteelisoluissa. Yhteenvetona voidaan todeta, että TACE:n geenin vaimentaminen lisäsi plakin vakautta ja paransi verisuonten positiivista uudelleenmuodostusta. Mekanismeihin voi liittyä heikentynyt paikallinen tulehdus, neovaskularisaatio ja MMP-aktivaatio sekä lisääntynyt kollageenin tuotanto todennäköisesti alasreguloitujen ERK-NF-κB- ja ylösreguloitujen TGF-β1-signalointireittien kautta. Tumorinekroositekijä alfaa konvertoiva entsyymi (TACE), joka tunnetaan myös nimellä ADAM17 (A-disintegriini ja A-metalloproteinaasi 17), löydettiin alun perin proteaasina, joka pilkkoo TNF-α:n 26 kDa:n esiastetta ja irrottaa transmembraanisen TNF-α:n luodakseen TNF-α:n liukoisen muodon, joka voi sitoutua TNF-α-reseptoreihin tulehdusreaktion indusoimiseksi 1 . Viime aikoina on todettu, että TACE on tyypin I transmembraaniproteiini ja Zn-riippuvaisten metalloproteaasien superperheen jäsen. TACE:n tärkein fysiologinen tehtävä on säädellä useiden kasvutekijöiden, sytokiinien, adheesiomolekyylien ja pilkkoutumisentsyymien proteolyyttistä vapautumista solukalvolta 2,3 . Tärkein TACE:n käsittelemä pro-inflammatorinen sytokiini on TNF-α, jota tuottavat makrofagit, monosyytit ja T-solut, ja se on merkittävä tekijä tulehduksen patogeneesissä. Yhä useammin on tunnustettu, että TACE:n välityksellä tapahtuva irtoaminen on osallisena monissa sairauksissa, kuten iskemiassa, sydämen vajaatoiminnassa, niveltulehduksessa, ateroskleroosissa, diabeteksessa, syövässä, neurologisissa ja immuunisairauksissa 3-5 . Ashley EA ym. antoivat toiminnallista näyttöä TACE:n asemasta ateroskleroosille altistavan geenin ehdokkaana ja havaitsivat, että TACE-geenien polymorfismeilla oli yhteys sydän- ja verisuonikuolleisuuteen ihmisillä 6 . Canault M ym. havaitsivat, että TACE:n ilmentyminen oli yhteydessä leesioiden muodostumiseen apolipoproteiini E:n katkaisuhiirten (ApoE -/-) ateroskleroosille alttiissa kohdissa 7 . Oksala N osoitti, että TACE:n ilmentyminen oli kohonnut ihmisen pitkälle edenneissä ateroskleroottisissa leesioissa kaulavaltimosta, aortasta ja reisivaltimosta otetuissa näytteissä verrattuna näytteisiin, jotka otettiin rintakehän sisävaltimosta, jossa ei ollut ateroskleroottisia plakkeja 8 . Lisäksi Stoehr R ym. osoittivat, että TIMP3:n, joka on TACE:n endogeeninen estäjä, häviäminen pahensi ateroskleroosia 1

**Tulos**

TACE:n geenin vaimentaminen lisää plakin vakautta ja parantaa verisuonten uudelleenmuodostusta ateroskleroosin kani-mallissa.

**Esimerkki 1.4812**

Interferoni (IFN) -vaste käynnistyy useiden eri laukaisevien tekijöiden, kuten virusten ja vieraan RNA:n, vaikutuksesta, ja siihen osallistuu useita reseptoreita ja solunsisäisiä välittäjiä. Vaikka monien IFN-vasteen aikana stimuloitujen geenien promoottoreissa on yhteisiä cis-toimivia konsensusjaksoja, niissä on ydin- ja kontekstiheterogeenisuutta, joka voi johtaa erilaiseen transkriptioaktiivisuuteen. Olemme kehittäneet ja validoineet eläviin soluihin perustuvan tehostetun vihreän fluoresoivan proteiinin (EGFP) raportointijärjestelmän, jossa käytetään yli sataa konstruktiota, jotka sisältävät useita viruksia ja IFN-vaste-elementtejä, jotka on johdettu erilaisista promoottoreista, jotka ovat mukana immuniteetissa viruksia vastaan. Havaittiin yhteisiä ja erillisiä vastemalleja, jotka johtuvat promoottorin heterogeenisuudesta vasteena eri ärsykkeille, mukaan lukien IFN-␣, TLR3-agonistinen kaksisäikeinen RNA ja useat virukset. Tämän tiedon pitäisi toimia voimavarana valittaessa erityisiä reporttereita muiden kuin itsensä ligandien havaitsemiseen.

**Tulos**

Vihreällä fluoresoivalla proteiinilla varustettu raportointijärjestelmä, jossa on transkriptionaalinen sekvenssiheterogeenisuus interferonivasteen seuraamiseksi ᰔ † ‡

**Esimerkki 1.4813**

Yhdessä Gag-proteiinin kanssa Env-glykoproteiini on tärkein retroviruksen rakenneproteiini, ja se on välttämätön tartuntavaarallisten viruspartikkelien muodostumiselle. Env syntetisoidaan, prosessoidaan ja kuljetetaan tiettyihin mikroalueisiin plasmakalvolla, ja se käyttää liikkeissään samaa isäntäkoneistoa kuin solujen glykoproteiinit. Env:n integroituminen jälkeläisvirioihin tapahtuu todennäköisesti Env:n ja Gag:n vuorovaikutuksen välityksellä, ja joissakin tapauksissa siihen osallistuvat lisäksi tietyt isäntätekijät. Vaikka useita yleisiä malleja on ehdotettu selittämään retroviruksen Env-glykoproteiinien liittymistä virioneihin, tämän prosessin todellinen mekanismi on edelleen epäselvä, osittain siksi, että Env-proteiinin sytoplasmisesta hännästä ei ole rakenteellisia tietoja. Tässä artikkelissa esitellään nykyistä käsitystä retroviruksen Env-proteiinien synteesistä, kulkeutumisesta ja virioniin sisällyttämisestä.

**Tulos**

Retroviral Env -glykoproteiinien kulkeutuminen ja integroituminen virioihin

**Esimerkki 1.4814**

a b s t r a c t tausta ja tarkoitus: Tripterygium wilfordii -kasvin juuri-uutteista eristetty kvinonimetidititerpeeni Celastrol voi suuresti indusoida hemioksygenaasi-1:n (HO-1) geeniekspressioaktiivisuutta tautien ehkäisemiseksi ja hallitsemiseksi. HO-1:n induktion on äskettäin osoitettu johtavan HCV:n vastaiseen aktiivisuuteen indusoimalla tyypin I interferonia ja estämällä hepatiitti C -viruksen (HCV) NS3/4A-proteaasiaktiivisuutta. Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida celastrolin anti-HCV-aktiivisuutta ja luonnehtia sen estomekanismia. Menetelmät: Celastrolin anti-HCV-aktiivisuutta arvioitiin käyttämällä HCV-subgenomista replikonia ja HCVcc-infektiojärjestelmiä. HO-1-ekspressioon kohdistuvan celastrolin HCV:n vastaista mekanismia selvitettiin käyttämällä spesifisiä inhibiittoreita useita signalointireittejä vastaan. Celastrolin transkriptionaalinen säätely kohdegeenin ilmentymisessä määritettiin promoottoripohjaisella reportteriaktiivisuusmäärityksellä. Celastrolin ja useiden kliinisesti käytettyjen HCV-lääkkeiden synergistinen vaikutus määritettiin lääkkeiden yhdistelmämäärityksellä. Tulokset: Celastroli esti HCV:n replikaatiota sekä HCV-subgenomi- että HCVcc-infektiojärjestelmissä EC50-arvoilla 0,37 ± 0,022 ja 0,43 ± 0,019 mM. Keltastrolin indusoima hemioksygenaasi 1:n (HO-1) ilmentyminen edisti antiviraalisia interferonivasteet ja NS3/4A-proteaasiaktiivisuuden estämistä, mikä esti HCV:n replikaation. Nämä antiviraaliset vaikutukset kumoutuivat HO-1-spesifisellä inhibiittorilla SnMP tai HO-1-ekspression vaimentamisella shRNA:n transfektiolla, mikä osoittaa, että HO-1:n induktio vaikuttaa osaltaan sellastrolin HCV:tä vastaan suunnattuun aktiivisuuteen. JNK mitogeeni-aktivoituneen proteiinikinaasin ja ydintekijä erytroidi 2:een liittyvän tekijän 2 (Nrf2) vahvistettiin osallistuvan sellastrolin induktiiviseen vaikutukseen HO-1-ekspressioon. Celastrolilla oli synergistisiä vaikutuksia yhdessä interferoni-alfan, NS5A-estäjän daklatasviirin ja NS5B-estäjän sofosbuviirin kanssa. Päätelmät: Celastrol voi toimia potentiaalisena lisäaineena HCV:n replikaation estämisessä. JNK/Nrf2/HO-1-akseliin kohdistaminen on lupaava strategia HCV-infektiota vastaan.

**Tulos**

Celastrol estää hepatiitti C -viruksen replikaatiota säätämällä hemioksygenaasi-1:tä JNK MAPK/Nrf2-reitin kautta ihmisen hepatoomasoluissa.

**Esimerkki 1.4815**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) genomin avoin lukukehys 3 koodaa 274 aminohaposta koostuvaa ennustettua proteiinia 3a, jolla ei ole merkittäviä yhtäläisyyksiä minkään tunnetun proteiinin kanssa. Tuotimme spesifisiä vasta-aineita SARS-proteiinia 3a vastaan käyttämällä synteettistä peptidiä (P2), joka vastaa oletetun proteiinin aminohappoja 261-274. Anti-P2-vasta-aineet ja SARS-potilaiden seerumit pystyivät spesifisesti havaitsemaan Escherichia coli -bakteerissa ja Vero E6 -soluissa ilmentyneen rekombinantti-SARS-proteiinin 3a. SARS-proteiini 3a:n ilmentyminen havaittiin 8-12 tunnin kuluttua infektiosta, ja se saavutti korkeamman tason 24 tunnin kuluttua SARS-CoV-infektoituneissa Vero E6 -soluissa. Proteiinia 3a havaittiin myös SARS-CoV-infektoituneen potilaan keuhkonäytteen alveolivuoren pneumosyyteissä ja joissakin alveolinsisäisissä soluissa. Vero E6 -soluissa ilmentynyt rekombinanttiproteiini 3a ja SARS-CoV-tartunnan saaneiden solujen proteiini 3a jakautui sytoplasmassa hienojakoisesti pistemäisesti, ja värjäytyminen oli osittain keskittynyt Golgin laitteeseen. Tutkimuksemme osoittaa, että SARS-CoV todellakin ilmentää uutta proteiinia 3a, jota esiintyy vain SARS-CoV:ssä eikä muissa tunnetuissa CoV:issä.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen uuden proteiinin 3a tunnistaminen.

**Esimerkki 1.4816**

CD13:lla/Aminopeptidaasi N:llä (CD13) tiedetään olevan tärkeä rooli kasvainsolujen invaasiossa. Tutkimme, onko perusfibroblastikasvutekijä (bFGF) osallisena CD13:n ilmentymisen säätelyssä ihmisen melanoomasoluissa. Ihmisen 1F6-melanoomasoluja transfektoitiin stabiilisti joko 18 kDa:n (18kD) tai kaikkien (ALL) bFGF-isomuodon proteiineja koodaavilla konstruktioilla. Havaitsimme erittäin lisääntynyttä CD13:n mRNA- ja proteiiniekspressiota 1F6-klooneissa riippumatta siitä, oliko kyseessä joko 18 kD:n tai kaikkien isomuotoisten proteiinien yliekspressio. Neutraali aminopeptidaasiaktiivisuus lisääntyi viisinkertaiseksi, ja sitä voitiin estää bestatiinilla ja CD13:n neutraloivalla vasta-aineella WM15. Sekä bestatiini että WM15 kumosivat tehokkaasti lisääntyneen invaasion Matrigelin läpi, mutta eivät migraatiota haavamäärityksessä. CD13-ekspression lisääntyminen oli seurausta lisääntyneestä epiteelin ja myeloidin promoottoriaktiivisuudesta, joka oli jopa 4,5-kertainen 1F6-18kD- ja 1F6-ALL-klooneissa. Mielenkiintoista oli, että ihmisen melanoomasolulinjojen paneelissa havaittiin merkittävä korrelaatio (r 2 ¼ 0,883, Po0,05) bFGF:n ja CD13:n mRNA- ja proteiiniekspression välillä. Korkea bFGF- ja CD13-ekspressio oli selvästi yhteydessä aggressiiviseen fenotyyppiin. Kaiken kaikkiaan tietomme osoittavat, että korkea bFGF-ekspressio säätelee CD13-ekspressiota ihmisen melanoomasoluissa aktivoimalla sekä myeloidisen että epiteliaalisen CD13-promoottorin. Lisäksi osoitamme, että korkea bFGF- ja CD13-ekspressio johtaa ihmisen melanoomasolujen lisääntyneeseen invasiiviseen kykyyn ja metastaattiseen käyttäytymiseen.

**Tulos**

CD13/Aminopeptidaasi N:n yliekspressio perusfibroblastikasvutekijän vaikutuksesta välittää ihmisen 1F6-melanoomasolujen lisääntynyttä invasiivisuutta.

**Esimerkki 1.4817**

Interferonin indusoimat transmembraaniproteiinit (IFITM-proteiinit) ovat voimakkaita antiviraalisia tekijöitä, joiden on osoitettu rajoittavan monien kuorellisten virusten, myös HIV:n, tartuntaa. Tässä raportoidaan kädellisten IFITM-proteiinien kloonaus ja karakterisointi. Osoitamme, että ihmisen IFITM:n tavoin kädellisten IFITM-proteiinit estävät HIV:tä ja muita kädellisten lentiviruksia. Vaikka jotkin kädellisten IFITM-proteiinit estävät HIV-1:tä tehokkaammin kuin ihmisen vastaavat proteiinit, ne eivät yleensä tehoa HIV-2:een samalla tavalla kuin ihmisen IFITM-proteiinit. Huomionarvoista on, että kädellisten IFITM-proteiinien aktiivisuus SIV-kantoja ja myös testattuja IFITM-lajeja vastaan on erilainen; mitään korrelaatiota ei havaittu tukemaan käsitystä siitä, että IFITM-proteiinit olisivat aktiivisimpia kädellisten muissa kuin luonnollisissa isännissä. Ihmisen IFITM-proteiineista äskettäin tekemiemme havaintojen mukaisesti kädellisten IFITM-proteiinit ovat vuorovaikutuksessa HIV-1 Env:n kanssa ja vaikuttavat voimakkaasti viruksen tuottajasoluissa heikentääkseen viruksen infektiivisyyttä ja estääkseen solusta soluun siirtymisen. Vastaavasti kädellisten IFITM3:n tyrmäys lisää HIV-1:n replikaatiota kädellisten soluissa. Mielenkiintoista on, että ihmisen ja kädellisten IFITM:ien DNA-sekvenssien analyysi viittaa siihen, että IFITM-proteiinit ovat käyneet läpi puhdistavaa valikoitumista, eikä niinkään positiivista valikoitumista, joka on tyypillistä solujen rajoitustekijöille. Kaiken kaikkiaan tutkimuksemme paljastaa joitakin uusia ja odottamattomia piirteitä IFITM:n rajoittavista kädellisten lentiviruksista, mikä lisää ymmärrystämme viruksen ja isännän vuorovaikutuksesta ja AIDSin patogeneesistä.

**Tulos**

Kädellisten IFITM-proteiinit ovat voimakkaita HIV:n ja SIV:n estäjiä.

**Esimerkki 1.4818**

Tausta ja tavoite: H7N9-influenssaviruksen tartunnan saaneille potilaille, jotka olivat altistuneet laajasti kolmelle influenssa A(H7N9)-viruksen tartunnan saaneelle potilaalle ennen kuin tartuntojen valvontakäytännöt otettiin käyttöön. Tutkimusasetelma: Tiedot kunkin potilaan varhaisesta kliinisestä taudinkulusta ja kunkin potilaan kotitalouden kontaktien altistumishistoriasta saatiin haastattelemalla kotitalouden jäseniä ja tarkastelemalla sairauskertomuksia. Potilasnäytteiden virus-RNA testattiin reaaliaikaisella käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiomäärityksellä. Seeruminäytteiden vasta-aineet H7N9-virusta vastaan testattiin hemagglutinaation esto- ja pseudovirukseen perustuvilla neutralointimäärityksillä. Tulokset: Kaikki kotitalouden yhteyshenkilöt olivat altistuneet laajalti sairastuneille potilaille ilman tartunnalta suojautumistoimenpiteitä. Viruksen RNA:ta havaittiin tapauspotilaiden näytteissä noin 7-11 päivän ajan tartunnan vahvistamisen jälkeen. Kotitalouden yhteyshenkilöiltä otettujen seeruminäytteiden analyysitulokset 15-26 päivää altistumisen jälkeen eivät kuitenkaan osoittaneet, että H7N9-virus olisi tarttunut tapauksen sairastaneista yhteyshenkilöihin. Päätelmät: Huolimatta runsaasta suojaamattomasta altistumisesta tapauspotilaille viruksen irtoamisaikana kotitalouden jäsenet eivät saaneet H7N9-virustartuntaa tässä raportissa.

**Tulos**

Epidemiologinen raportti ja serologiset löydökset kolmen A(H7N9)-influenssavirustartuntatapauksen kotitalouskontakteista.

**Esimerkki 1.4819**

HoBi-tyyppiset pestivirukset ovat kehittymässä olevia pestiviruksia, jotka tarttuvat nautoihin ja aiheuttavat kliinisiä tautimuotoja, jotka ovat päällekkäisiä naudan virusripuliviruksen (BVDV) 1 ja 2 aiheuttamien tautimuotojen kanssa. Koska viime vuosina on raportoitu niiden laajasta levinneisyydestä, tarvitaan molekulaarisia välineitä, joiden avulla voidaan nopeasti erottaa toisistaan nautoja infektoivat pestivirukset. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää TaqMan-tekniikkaan perustuva multiplex-reaaliaikainen RT-PCR-määritys kaikkien nautojen pestivirusten, myös uusien HoBi-tyyppisten kantojen, nopeaa ja yksiselitteistä karakterisointia varten. Testin todettiin olevan herkkä, spesifinen ja toistettava, ja sen avulla voitiin havaita vain 10 0 -10 1 viruksen RNA-kopiota. Ristireaktioita eri pestiviruslajien välillä ei havaittu edes näytteissä, jotka oli keinotekoisesti saastutettu useammalla kuin yhdellä pestiviruksella. BVDV-1:n, BVDV-2:n tai HoBi-tyyppisen viruksen suhteen positiivisiksi testattujen kenttänäytteiden analysointi pesäkkäisellä PCR-protokollalla osoitti, että kehitetyn TaqMan-määrityksen herkkyys oli yhtä suuri tai suurempi ja että se pystyi erottamaan viruslajit oikein kaikissa testatuissa näytteissä, kun taas HoBi-tyyppisen pestiviruksen havaitsemiseen aiemmin kehitetyssä reaaliaikaisessa RT-PCR-määrityksessä havaittiin ristireaktiivisuutta muutamien korkeatitteristen BVDV-2-näytteiden kanssa.

**Tulos**

Nautojen virusripuliviruksen tyypin 1, tyypin 2 ja HoBi-tyyppisen pestiviruksen reaaliaikainen RT-PCR-määritys multipleksinäytteenä

**Esimerkki 1.4820**

Verdier de K, Öhagen P, Alenius S: homeopaattisen valmisteen vaikutusta vastasyntyneen vasikan ripuliin ei havaittu satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Acta vet. scand. 2003, 44, 97-101. -Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa vastasyntyneiden vasikoiden ripulin homeopaattista hoitoa tutkittiin 44 vasikalla 12 lypsykarjassa. Vasikoita, joilla oli spontaanisti syntynyt ripuli, hoidettiin joko homeopaattisella lääkkeellä Podophyllum (D30) (n=24) tai lumelääkkeellä (n=20). Kliinisesti tai tilastollisesti merkittävää eroa kahden ryhmän välillä ei havaittu. Podophyllum-lääkkeellä hoidetuilla vasikoilla ripuli kesti keskimäärin 3,1 päivää, kun taas plaseboryhmässä se kesti 2,9 päivää. Masennusta, ruokahaluttomuutta ja kuumetta esiintyi yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Nämä tulokset tukevat laajalti vallitsevaa käsitystä, jonka mukaan tieteelliset todisteet eläinlääkinnällisen homeopatian tehokkuudesta puuttuvat. Euroopan unionissa tämä merkitsee huomattavaa riskiä eläinten hyvinvoinnille, sillä joissakin maissa homeopaattiset hoidot ovat etusijalla luonnonmukaisessa maataloudessa.

**Tulos**

Homeopaattisella valmisteella ei ollut vaikutusta vastasyntyneen vasikan ripuliin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa.

**Esimerkki 1.4821**

Suurin osa ihmisillä esiintyvistä uusista tartuntataudeista on zoonoottisia, ja erityistä huolta aiheuttavat luonnonvaraisista nisäkkäistä peräisin olevat virukset (esim. HIV, Ebola, SARS) 1-3 . Sen vuoksi pandemian seurantaohjelmien keskeisiä tavoitteita ovat luonnonvaraisten eläinten virusten monimuotoisuuden mallien ymmärtäminen ja onnistuneen lajienvälisen leviämisen eli spilloverin määrittävät tekijät 4 . On kuitenkin olemassa vain vähän analyysivälineitä, joiden avulla voidaan tunnistaa, mitkä isäntälajit todennäköisesti kätkevät sisäänsä seuraavan ihmisviruksen tai mitkä virukset voivat ylittää lajirajat 5-7 . Tässä tutkimuksessa tehdään tähän mennessä kattavin analyysi nisäkkäiden isäntä-virussuhteista ja osoitetaan, että sekä tietyn lajin tartuttavien virusten kokonaismäärä että todennäköisesti zoonoosiin johtavien virusten osuus ovat ennustettavissa. Tutkimusponnistusten kontrolloinnin jälkeen zoonoottisten virusten osuutta lajeittain ennustavat fylogeneettinen sukulaisuus ihmisiin, isännän taksonomia ja ihmispopulaatio lajin alueella, mikä voi heijastaa ihmisen ja luonnonvaraisen eläimen välisiä kontakteja. Osoitamme ensimmäistä kertaa, että lepakoilla on huomattavasti suurempi osuus zoonoottisia viruksia kuin kaikilla muilla nisäkkäillä. Tunnistamme taksonit ja maantieteelliset alueet, joilla arvioidaan olevan eniten "puuttuvia viruksia" ja "puuttuvia zoonooseja" ja jotka ovat siksi arvokkaimpia tulevan seurannan kannalta. Tämän jälkeen osoitamme, että fylogeneettinen isännän laajuus ja muut viruksen ominaisuudet ennustavat merkittävästi zoonoosipotentiaalia, mikä tarjoaa uudenlaisen kehyksen sen arvioimiseksi, voiko äskettäin löydetty nisäkäsvirus tarttua ihmisiin. Virusten aiheuttamat zoonoosit ovat vakava uhka kansanterveydelle ja maailmanlaajuiselle turvallisuudelle, ja ne ovat aiheuttaneet suurimman osan viimeaikaisista pandemioista ihmisissä 4 , mutta ymmärryksemme nisäkkäiden virusten monimuotoisuutta, virusten isäntälaajuutta ja lajien välistä siirtymistä ihmisiin ohjaavista tekijöistä on edelleen vähäistä. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on kuvattu patogeenien isäntäalueiden laajoja malleja 1,3 ja erilaisia isäntä- tai mikrobitekijöitä, jotka helpottavat lajien välistä siirtymistä 5,7,8 , tai niissä on keskitytty patogeenien isäntäalueisiin. Käyttäjät voivat tarkastella, tulostaa, kopioida ja ladata tekstiä ja louhia tällaisten asiakirjojen sisältöä akateemista tutkimusta varten noudattaen aina kaikkia käyttöehtoja: http://www.nature. Kaikki tietokokonaisuudet (isännän ominaisuudet, viruksen ominaisuudet, täydellinen luettelo isäntä-virusyhteyksistä ja niihin liittyvistä viitteistä, fylogeneettiset puut ja fylogeneettiset etäisyysmatriisit) sekä R-koodi ja R-pakettien riippuvuudet, joita tarvitaan näiden analyysien täydelliseen toistamiseen ja arviointiin, löytyvät osoitteesta http://doi.org/10.5281/zenodo.569079. Hakemiston ylimmän tason README.txt-tiedostossa on yksityiskohtaiset tiedot tiedostorakenteesta ja metatiedoista.

**Tulos**

Isännän ja viruksen ominaisuudet ennustavat nisäkkäistä peräisin olevien zoonoosien leviämistä HHS Julkinen saatavuus HHS Public Access

**Esimerkki 1.4822**

Tavoitteenamme oli kuvata uusien molekyylisen hengitystiepikatestien (MRT) mahdollista hyötyä epäasianmukaisen antibioottien käytön vähentämisessä influenssan kaltaista sairautta sairastavien sairaalahoitopotilaiden keskuudessa. Mukana oli potilaita sairaala- ja avohoito-osastoista, joilla oli ILI ja joille tehtiin MRT 1. tammikuuta 2015 ja 31. joulukuuta 2016 välisenä aikana Istanbulissa sijaitsevassa 265-paikkaisessa yksityisessä sairaalassa. Vuoden 2015 lopussa otimme käyttöön mikrobilääkeohjauksen, johon kuului MRT:n järjestelmällinen käyttö. Sitten vertasimme havaintojamme vuoden 2015 ja vuoden 2016 välillä. Suunnittelimme tutkimuksen STROBE-työkalun (ST Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) mukaisesti. Diagnoosiin käytettiin Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymää multipleksoitua polymeraasiketjureaktiojärjestelmää (PCR) (BioFire FilmArray, Idaho Technology, Salt Lake City, UT), joka havaitsee 17 virusta ja kolme bakteeria. Mukaan otettiin yhteensä 1317 potilasta, joista 630 (48 %) oli sairaalahoidossa ja 569 (43 %) oli yli 16-vuotiaita. Vähintään yksi virus havaittiin 747 potilaalla (57 %). Yleisimmin havaittiin rinovirus/enterovirus, influenssavirus ja adenovirus. Sairaalapotilaiden keskuudessa lapsilla antibioottien käyttö väheni merkittävästi (44,5 % vuonna 2015 ja 28,8 % vuonna 2016, p = 0,009), mutta aikuisilla väheneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevää (72 % vuonna 2015 ja 63 % vuonna 2016, p = 0,36). Antibioottien käytön kesto viruksen toteamisen jälkeen väheni merkittävästi sekä lapsilla että aikuisilla (p < 0,001 ja p = 0,007). MRT:tä käyttämällä epäasianmukainen antibioottien käyttö ja myös epäasianmukaisen antibioottien käytön kesto viruksen havaitsemisen jälkeen väheni merkittävästi. On aika lisätä tietoisuutta hengitystieinfektioiden virusetiologiasta ja ottaa MRT käyttöön kliinisessä käytännössä.

**Tulos**

Viruksen aiheuttamien hengitystieinfektioiden nopea diagnosointi ja sen vaikutus mikrobilääkkeiden käytön valvontaohjelmiin.

**Esimerkki 1.4823**

Astrovirukset ovat yksi lasten gastroenteriitin yleisimmistä aiheuttajista maailmanlaajuisesti, ja ne ovat kliinisesti merkittäviä taudinaiheuttajia iäkkäillä ja immuunipuutteisilla väestöryhmillä. Vaikka soluviljelyjärjestelmien ja pieneläinmallien käyttö on lisännyt ymmärrystä astrovirusinfektiosta ja patogeneesistä, astrovirusinfektion immuunivasteesta tiedetään vain vähän. Ihmisillä ja eläimillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että adaptiivinen immuniteetti on tärkeä tekijä klassisten ja uusien astrovirusinfektioiden rajoittamisessa, kun taas eläinmalleilla ja soluviljelyjärjestelmillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että synnynnäisellä immuunijärjestelmällä on merkitystä astrovirusten lisääntymisen rajoittamisessa. Kummankin immuunijärjestelmän osan suhteellista osuutta astrovirusinfektion rajoittamisessa ei vielä tunneta. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto tämänhetkisestä käsityksestämme immuunivasteesta astrovirusinfektioon ja tuodaan esiin joitakin keskeisiä tutkimuksista johtuvia kysymyksiä. Astrovirusinfektion immuunivasteen täydellinen ymmärtäminen on välttämätöntä, jotta astroviruksen aiheuttamaa gastroenteriittiä voidaan hoitaa ja hallita.

**Tulos**

virukset Immuunivaste astrovirusinfektioon

**Esimerkki 1.4824**

Suu- ja sorkkatautivirus (FMDV) on suu- ja sorkkataudin aiheuttaja. Suu- ja sorkkatauti on sorkkaeläinten vakava, kliinisesti akuutti, rakkulamainen sairaus. RNA-interferenssi (RNAi) on mekanismi, jolla geenien ilmentymistä voidaan vaimentaa transkriptiota myöten ja jota hyödynnetään nopeana viruslääkkeiden vastaisena strategiana. FMDV:n replikaatiota estävien tehokkaiden pienten häiritsevien RNA:iden (siRNA:iden) tunnistamiseksi suunniteltiin ja syntetisoitiin FMDV:n VP1-geeniä vastaavia siRNA-ehdokkaita in vitro T7 RNA-polymeraasia käyttäen. Raportointimäärityksissä viisi siRNA:ta osoitti merkittävää sekvenssispesifistä vaimentavaa vaikutusta VP1-EGFP-fuusioproteiinin ilmentymiseen plasmidista pVP1-EGFP-N1, joka ko-ransfektoitiin siRNA:n kanssa 293T-soluihin. Lisäksi RT-qPCR:n, virustitrauksen ja elävyysmäärityksen avulla tunnistimme VP1-siRNA517:n, VP1-siRNA113:n ja VP1-siRNA519:n, jotka toimivat ohimenevästi voimakkaina FMDV:n replikaation estäjinä, kun BHK-21-solut infektoitiin FMDV:llä. Lisäksi FMDV:n kvasilajin useilla alueilla esiintyvät variaatiot paljastettiin jälkikäteen FMDV-geenien sekvensoinnilla, ja yksi nukleotidin vaihtuminen tunnistettiin tärkeimmäksi RNAi-kestävyyttä aiheuttavaksi tekijäksi. Tietomme osoittivat, että kolmella T7 RNA-polymeraasin avulla syntetisoidulla siRNA-molekyylillä voi olla ohimeneviä estäviä vaikutuksia FMDV:n replikaatioon.

**Tulos**

Suu- ja sorkkatautiviruksen replikaation ohimenevä estäminen siRNA:illa, jotka vaimentavat VP1-proteiinia koodaavan alueen.

**Esimerkki 1.4825**

Proteiinisirut ovat osoittautuneet lupaavaksi lähestymistavaksi monenlaisiin sovelluksiin, kuten proteiini-proteiini-interaktioiden, proteiini-fosfolipidi-interaktioiden, pienten molekyylien kohteiden ja proteiinikinaasien substraattien tunnistamiseen. Niitä voidaan käyttää myös kliiniseen diagnostiikkaan ja tautitilojen seurantaan. Tässä artikkelissa tarkastellaan nykyisiä menetelmiä proteiinimikrosarjojen tuottamisessa ja sovelluksissa. Monimutkaisten solusysteemien ymmärtäminen edellyttää jokaisen sen komponentin tunnistamista ja analysointia sekä sen määrittämistä, miten ne toimivat yhdessä ja miten niitä säädellään. Kriittinen vaihe tässä prosessissa on määrittää proteiinien biokemialliset toiminnot ja se, miten muut proteiinit ohjaavat ja muokkaavat näitä toimintoja. Perinteisesti proteiinien biokemiallista toimintaa on selvitetty tutkimalla yksittäisiä molekyylejä, yksi koe kerrallaan. Tämä prosessi ei ole optimaalinen, koska se on hidas ja työläs. Perinteisen lähestymistavan vastakohtana viime vuosikymmenellä on kehitetty tieteellisiä korkean läpimenon menetelmiä, joilla voidaan optimoida suurten molekyylimäärien, kuten DNA:n, proteiinien ja aineenvaihduntatuotteiden, tutkiminen. Erityisesti DNA-mikrosarjat ovat osoittautuneet arvokkaiksi genomitutkimuksessa (Schena et al., 1995) . Niitä on käytetty geenien ilmentymismallien tutkimiseen, transkriptiotekijöiden sitoutumiskohtien paikantamiseen ja sekvenssimutaatioiden ja deletointien havaitsemiseen suuressa mittakaavassa. DNA-mikrosirut kertovat kuitenkin vain itse geeneistä ja antavat vain vähän tietoa niiden koodaamien proteiinien toiminnoista. Viime aikoina proteiinien tutkimiseen on kehitetty korkean läpäisykyvyn menetelmiä, kuten proteiinien profilointi massaspektrometrialla (Gavin et al.,

**Tulos**

Proteiinimikrosirutekniikka Proteiinimikrosirujen tyypit

**Esimerkki 1.4826**

Multippeliskleroosi (MS-tauti) on keskushermoston (CNS) sairaus, jolle on ominaista krooninen neuroinflammaatio, aksonivaurio ja demyelinaatio. Adaptiivisen immuunivasteen solukomponenttien katsotaan olevan tärkeitä demyelinoivien vaurioiden muodostumisen käynnistämisessä MS-potilailla. Tätä käsitystä tukevat prekliiniset eläinmallit, genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset (GWAS) sekä hyväksytyt tautia muuttavat hoitomuodot (DMT), jotka tukahduttavat kliinisen uusiutumisen ja joiden tarkoituksena on estää aktivoituneiden lymfosyyttien tunkeutuminen CNS:ään. Kuitenkin uudet todisteet osoittavat, että synnynnäinen immuunivaste, esimerkiksi neutrofiilit, voivat vahvistaa valkean aineen vaurioita useiden eri mekanismien avulla. Koronaviruksen aiheuttaman neurologisen sairauden mallin avulla olemme osoittaneet, että neutrofiilien jatkuva infiltraatio infektoituneiden eläinten keskushermostoon korreloi lisääntyneen demyelinaation kanssa. Tässä lyhyessä katsauksessa tuodaan esiin viimeaikaisia todisteita, joiden mukaan synnynnäisen immuunivasteen kohdentaminen voi tarjota uusia terapeuttisia keinoja demyelinoivien sairauksien, kuten MS-taudin, hoitoon.

**Tulos**

Kliininen lääketiede Synnynnäiset immuunivasteet ja virusten aiheuttamat neurologiset sairaudet

**Esimerkki 1.4827**

Remyelinaatio on ilmiö, jossa uusia myeliinitupet muodostuvat aksonien ympärille aikuisen keskushermostossa (CNS). Tämä seuraa myeliinin patologista häviämistä multippeliskleroosin (MS-taudin) kaltaisissa sairauksissa. Remyelinisaatio voi palauttaa aksonien johtumisominaisuudet (ja siten palauttaa neurologisen toiminnan), ja yhä useammin uskotaan, että sillä on aksoneja suojaava neuroprotektiivinen vaikutus. Remyelinaatiota tapahtuu monissa MS-taudin vaurioissa, mutta se muuttuu yhä epätäydellisemmäksi/epätarkoituksenmukaisemmaksi ja lopulta epäonnistuu suurimmassa osassa vaurioita ja potilaita. Pyrkimykset ymmärtää tämän uusiutumisen epäonnistumisen syitä ovat vauhdittaneet remyelinaation biologian ja prosessia säätelevien monimutkaisten, toisistaan riippuvaisten solu- ja molekyylitekijöiden tutkimusta. Kokeellisten vaurioiden korjausmekanismien tutkiminen on osoittanut, että remyelinaatio tapahtuu kahdessa päävaiheessa. Ensimmäisessä vaiheessa oligodendrosyyttien esisolut (oligodendrosyyttien esisolut, OPC-solut) kolonisoivat vauriot, toisessa vaiheessa OPC-solut erilaistuvat myelinoiviksi oligodendrosyyteiksi, jotka ottavat yhteyttä demyelinoiviin oligodendrosyytteihin INTERNATIONAL REVIEW OF 589 NEUROBIOLOGY, VOL. 79

**Tulos**

REMYELINAATIO MULTIPPELISKLEROOSISSA

**Esimerkki 1.4828**

Virukset ovat infektoineet isäntäsolujaan elämän alusta lähtien, ja tämä erittäin pitkäaikainen yhteisevoluutio on aiheuttanut yllättäviä seurauksia koko elämänpuun kannalta. On oletettu, että virukset ovat saattaneet vaikuttaa ensimmäisen soluelämänmuodon syntyyn tai että jopa eukaryoottisolujen tuma on peräisin päällystetyn viruksen aiheuttamasta infektiosta. Virusten ja niiden isäntien välinen jatkuva taistelu vähintäänkin vakaan kuntotason säilyttämisestä johti siihen, että kehittyi lakkaamaton asevarustelukilpailu, jossa aseet usein sukkuloivat osallistujien välillä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa pyrimme antamaan lyhyen katsauksen joihinkin viruksen ja isännän yhteisevoluution yleisiin seurauksiin tai piirteisiin, minkä jälkeen tarkastelemme tarkemmin adenovirusten, herpesvirusten, nukleosytoplasmaattisten suurten DNA-virusten, polyomavirusten ja lopuksi sirkovirusten viruskladeja.

**Tulos**

Viruksen ja isännän yhteisevoluutio keskittyen eläinten ja ihmisten DNA-viruksiin.

**Esimerkki 1.4829**

Taustaa: Koronavirusten replikaatio tapahtuu endoplasmisesta retikulumista (ER) peräisin olevissa sytoplasmisissa kaksoiskalvopesikkeleissä (DMV). Kolmen transmembraanisen ei-rakenteellisen proteiinin, nsp3:n, nsp4:n ja nsp6:n, katsotaan olevan koronaviruksen replikaatiokompleksin kalvoankkureita. Nsp4 paikallistuu ER-kalvolle, kun se ilmentyy yksinään, mutta se rekrytoituu replikaatiokompleksiin infektoituneissa soluissa. Sen on osoitettu sisältävän neljä transmembraanialuetta, ja sen N- ja C-terminaalit ovat alttiina sytosolille. Olemme määritelleet kiderakenteet nsp4:n C-terminaalisen hydrofiilisen domeenin (nsp4C) MHV-kannan A59:stä ja C425S-paikkaohjatun mutantin kiderakenteet. Erittäin konservoituneella 89 aminohapon alueella T408:sta Q496:een on osoitettu olevan uusi taitos. Villityypin (WT) rakenteessa on kaksi monomeeria, jotka on yhdistetty Cys425-Cys425-disulfidisidoksella yhdeksi epäsymmetriseksi yksiköksi. Monomeerit on järjestetty siten, että niiden N- ja C-päätteet ovat vastakkaisessa suunnassa muodostaen "avoimen" konformaation. Cys425:n mutaatio Seriksi ei vaikuttanut monomeerirakenteeseen, vaikka mutantti-dimeeri omaksuu kidepakkauksessa silmiinpistävän erilaisen konformaation, jossa kahden monomeerin ristiinkytketyt C-terminaalit ja yhdensuuntaiset N-terminaalit muodostavat ''suljetun'' konformaation. WT-nsp4C esiintyy liuoksessa dimeerinä, ja se voi dissosioitua helposti monomeereiksi pelkistävässä ympäristössä. Päätelmät/merkitys: Koska nsp4C altistuu pelkistävässä sytosolissa, nsp4C:n monomeerin pitäisi olla fysiologinen. Tämä rakenne voi toimia perustana nsp4:n toiminnallisille jatkotutkimuksille.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen A59 ei-rakenteellisen proteiini 4:n C-terminaalisen sytoplasmadomeenin kristallirakenne.

**Esimerkki 1.4830**

erottaa umpilisäkkeen eri entiteetit tutkimalla klustereita/tapauksia, selvittää klusterin/tapauksen yhteiset olosuhteet ja antaa epidemiologisia todisteita umpilisäkkeen infektioperäisestä etiologiasta. Taustaa: Perforoituneen umpilisäkkeen ja ei-perforoituneen umpilisäkkeen erotusdiagnostiikka ja hoito sekä umpilisäkkeen infektiivinen etiologia ovat ajankohtaisia ajankohtaisia aiheita. Menetelmät: Tiibetiläisille opiskelijoille tehtiin kenttätutkimus ja englantilaisissa ja kiinalaisissa lääketieteellisissä lehdissä julkaistut raportit käytiin läpi. Kirjallisuuskatsaukseen sisältyi 473 potilasta seitsemästä umpilisäkkeen tulehdusryhmästä/tapauksesta kuudessa maakunnassa ja autonomisella alueella. Kaikki klusterit/taudinpurkaukset tapahtuivat ryhmäasumisyksiköissä. Löysimme kaksi klassista umpilisäkkeen tulehdusta, joiden luonnollinen kulku oli rei'ittämättömästä umpilisäkkeestä rei'itettyyn umpilisäkkeeseen, ja kaksi rei'ittämättömän umpilisäkkeen tulehduksen tulehdusta. Klassisissa yksiköissä toinen voi edustaa suurinta osaa sporadisista potilaista ja toinen osaa sporadisista potilaista, joilla on ilmeinen ruoansulatuskanavan ilmentymä. Perforoimattoman umpilisäkkeen tulehduksen entiteeteistä toinen oli identtinen sporadisen perforoimattoman umpilisäkkeen tulehduksen piirteiden kanssa ja toinen on identtinen seuraavien tiibetiläisten opiskelijoiden kanssa ja liittyy Fusobacteriumiin. Kenttätutkimus 120 tiibetiläiselle opiskelijalle, joilla oli umpilisäkkeen tulehdus, osoitti, että resektioiduissa umpilisäkkeissä oli diffuusia tai fokaalista verenvuotoa ja eosinofiilien ja lymfosyyttien infiltraatiota. Useimmilla potilailla oli normaali ruumiinlämpö, valkosolujen määrä ja neutrofiilien määrä. Kyseessä on uusi umpilisäkkeen tulehduksen muoto. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint 3 Umpilisäkkeen tulehduksen klustereissa/tapauksissa ilmeni tartuntataudin piirteitä epidemiologiassa. Perforoituneen umpilisäkkeen kokonaisuutta ei löytynyt. Klusterin/taudinpurkauksen tutkiminen on hyvä menetelmä umpilisäkkeen eri entiteettien ja infektioperäisen etiologian erottamiseksi toisistaan. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/antaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint . Klusteri/taudinpurkaus johtuu usein yhteisestä syystä, joten lähes jokainen potilas klusterissa/taudinpurkauksessa kuuluu samaan yksikköön ja on esiintynyt saman yksikön tietyssä vaiheessa. Yhdistämällä kunkin vaiheen, voimme tuntea eri entiteettien täydellisen luonnollisen historian ja vastaavasti osoittaa, ovatko perforoitunut umpilisäkkeen tulehdus ja ei-perforoitunut umpilisäkkeen tulehdus eri entiteettejä vai eivät. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint MENETELMÄT Rykmentin/tapauksen kenttätutkimus suoritettiin Reingold AL:n menetelmien 35 mukaisesti ja kirjallisuuskatsaus tehtiin muiden rykmenttien/tapausten löytämiseksi. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/antaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint of non-perforated and perforated appendicitis: Implications for pathophysiology and management. Ann Surg 2007; 245(6):886-892. 7. Andersson RE. The natural history and traditional management of appendicitis revisited: Spontaani paraneminen ja sairaalaa edeltävien perforaatioiden vallitsevuus viittaavat siihen, että oikea diagnoosi on tärkeämpi kuin varhainen diagnoosi. World J Surg 2007; 31(1):86-92. 8. Körner H1, Söndenaa K, Söreide JA. Akuutin ei-perforoidun ja perforoidun umpilisäkkeen tulehduksen esiintyvyys: ikä- ja sukupuolikohtainen analyysi. World J Surg. 1997; 21(3):313-317. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint 32. Johto MMWR:stä. Umpilisäketulehdusryhmän tutkinta-Texas. JAMA 1987; 258(3):310-311. 33. Guo Y, Xiao SY, Yan H, Sun ND, Jiang MS, Liu DY. Akuutin hemorragisen umpilisäketulehduksen esiintyvyysryhmä lukiolaisilla Wuhanissa, Kiinassa. Am J Surg 2004; 188(2):115-121. 34. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Biche-Ool S, et al. Mucosal invasion by All rights reserved. Ei uudelleenkäyttöä ilman lupaa. kirjoittaja/tekijä, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Neljän umpilisäkkeen entiteetin osoittaminen Kiinassa tutkimalla klustereita/tapauksia.

**Esimerkki 1.4831**

Tavoite: Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää tarkemmin viruspneumoniapotilaiden kliinisiä ominaisuuksia ja ennustaa kuolleisuusriskiä. Menetelmät: Yhteensä 528 potilasta, joilla oli virusperäinen keuhkokuume Shanghain RuiJinin sairaalassa toukokuusta 2015 toukokuuhun 2019, rekrytoitiin. Hengitystievirusten havaitsemiseen käytettiin multiplex-reaaliaikaista RT-PCR:ää. Demografiset tiedot, liitännäissairaudet, rutiinilaboratoriotutkimukset, immunologiset indeksit, etiologiset löydökset, radiologiset kuvat ja hoito kerättiin sisäänoton yhteydessä. Tulokset: 76 (14,4 %) potilasta kuoli 90 päivän kuluessa sairaalassa. Ennustava MuLBSTA-pistemäärä laskettiin monimuuttujaisen logistisen regressiomallin perusteella kuolleisuuden ennustamiseksi painotetulla pistemäärällä, johon sisältyivät monikobulaariset infiltraatit (OR = 5,20, 95 % CI 1,41-12,52, p = 0,010; 5 pistettä), lymfosyytit ≤ 0,8 \* 10 9 /L (OR = 4,53, 95 % CI 2,55-8,05, p < 0.001; 4 pistettä), bakteerien yhteisinfektio (OR = 3,71, 95 % CI 2,11-6,51, p < 0,001; 4 pistettä), akuutti tupakoitsija (OR = 3,19, 95 % CI 1,34-6,26, p = 0,001; 3 pistettä), tupakoinnin lopettanut (OR = 2.18, 95 % CI 0,99-4,82, p = 0,054; 2 pistettä), verenpainetauti (OR = 2,39, 95 % CI 1,55-4,26, p = 0,003; 2 pistettä) ja ikä ≥ 60 vuotta (OR = 2,14, 95 % CI 1,04-4,39, p = 0,038; 2 pistettä). 12 pistettä käytettiin raja-arvona kuolleisuusriskin luokittelussa. Tämän mallin herkkyys oli 0,776, spesifisyys 0,778 ja ennustuskyky parempi kuin CURB-65:n (AUROC = 0,773 vs. 0,717, p < 0,001). Päätelmät: Suunnittelimme tässä helppokäyttöisen kliinisesti ennustavan työkalun viruspneumonian 90 päivän kuolleisuusriskin arvioimiseksi. Sen avulla voidaan osittaa sairaalahoitoon joutuneet potilaat, joilla on virusperäinen keuhkokuume, tarkasti asiaankuuluviin riskiluokkiin, ja se voi antaa ohjeita kliinisten jatkopäätösten tekemiseen.

**Tulos**

Viittaus: Kliiniset piirteet, jotka ennustavat kuolleisuusriskiä potilailla, joilla on virusperäinen keuhkokuume: MuLBSTA Score

**Esimerkki 1.4832**

RIG-I:n kaltaisilla reseptoreilla (RLR) on merkittävä rooli RNA-virusinfektion havaitsemisessa, jotta voidaan käynnistää ja moduloida virusperäistä immuniteettia. Ne ovat vuorovaikutuksessa tiettyjen viruksen RNA:iden kanssa, joista suurin osa on vielä tuntemattomia. RLR:ien viruksen aiheuttaman RNA:n allekirjoituksen selvittämiseksi virusinfektion aikana merkitsimme RLR:t (RIG-I, MDA5, LGP2) ja sovelsimme merkittyjen proteiinien affiniteettipuhdistusta, jota seurasi siihen liittyvien RNA-molekyylien seuraavan sukupolven sekvensointi (NGS). Käytettiin kahta virusta, joilla oli negatiivinen ja positiivinen RNA-genomi: tuhkarokko (MV) ja chikungunya (CHIKV). NGS-analyysi paljasti, että MV:n genomin eri alueet tunnistettiin spesifisesti eri RLR:ien toimesta: RIG-I tunnisti vialliset interferenssigenomit, kun taas MDA5 ja LGP2 sitoivat spesifisesti MV:n nukleoproteiinia koodaavan alueen. CHIKV-infektion aikana RIG-I assosioitui spesifisesti viruksen genomin 3' kääntämättömään alueeseen. Tämä tutkimus tarjoaa ensimmäisen vertailevan näkemyksen RIG-I:n, MDA5:n ja LGP2:n viruksen RNA-ligandeista infektion aikana.

**Tulos**

Eri RIG-I:n kaltaisten reseptoreiden viruksen RNA-signatuurien vertaileva analyysi.

**Esimerkki 1.4833**

PRRSV PEDV Antiviraalinen inhibiittori Laaja-alainen 3C:n kaltainen seriini/3C:n kaltainen proteaasi A B S T R A C T Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) ja sikojen epidemiaripulivirus (PEDV) ovat erittäin virulentteja ja tarttuvia sikojen patogeenejä, jotka aiheuttavat valtavia taloudellisia tappioita sikataloudelle maailmanlaajuisesti. Tällä hetkellä PRRSV:hen ja PEDV:hen ei ole olemassa tehokasta hoitoa, eivätkä kaupalliset rokotteet aiheuta steriloivaa immuniteettia. Tässä tutkimuksessa seuloimme 1000 yhdisteen kirjastoa ja tunnistimme kaksi spesifistä inhibiittoria, yhdisteet 2 ja 3, jotka kohdistuvat PRRSV:n 3C:n kaltaiseen seriiniproteaasiin (3CLSP). Arvioimme ensin yhdisteiden 2 ja 3 inhiboivaa vaikutusta PRRSV 3CLSP:n aktiivisuuteen. Seuraavaksi määritimme yhdisteiden 2 ja 3 PRRSV:n vastaisen kapasiteetin MARC-145-soluissa ja saimme EC 50- ja CC 50 -arvot, jotka olivat 57 μM (CC 50 = 479,9 μM) ja 56,8 μM (CC 50 = 482,8 μM). Tärkeää on, että yhdisteet 2 ja 3 kohdistuivat myös PEDV:n 3C:n kaltaiseen proteaasiin (3CL-proteaasi) ja estivät PEDV:n replikaatiota, ja niiden EC 50- ja CC 50 -arvot olivat 100 μM (CC 50 = 533,8 μM) ja 57,9 μM (CC 50 = 522,3 μM). Lopuksi tulokset osoittivat, että aktiiviset alueet (His39 3CLSP:ssä ja His41 3CL-proteaasissa) olivat konservatiivisia ja ottivat yhteyttä yhdisteisiin 2 ja 3 vetysidosten ja hydrofobisten voimien kautta oletetuissa substraatin sitoutumismalleissa. Yhteenvetona voidaan todeta, että yhdisteillä 2 ja 3 on laaja-alainen viruslääkkeiden aktiivisuus, ja ne voivat helpottaa viruslääkkeiden kehittämistä PRRSV:tä ja PEDV:tä vastaan.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen ja sikojen epidemiallisen ripuliviruksen 3C:n kaltaiseen seriiniin/3C:n kaltaiseen proteaasiin kohdistuvien kahden virusinhibiittorin tunnistaminen A R T I C L E I N F O

**Esimerkki 1.4834**

Influenssa A H7N9 -virus on aiheuttanut Kiinassa vuodesta 2013 lähtien viisi ihmistartuntojen aaltoa, ja se on aiheuttanut kaksinkertaisen haasteen kansanterveydelle ja siipikarjateollisuudelle. On kiireellisesti kehitettävä tehokas rokote, jotta sen pandemiapotentiaalia voidaan vähentää. Tässä tutkimuksessa arvioimme kahden H7-viruksen kaltaisen hiukkasen (VLP) biokemiallisia ominaisuuksia ja immunogeenisuutta, jotka koostuivat matriksista 1 (M1) ja villityypin hemagglutiniinista (HA-WT) tai hemagglutiniinista, jonka transmembraanidomeeni on korvattu H3N2-alatyypin hemagglutiniinilla (HA-TM). H7 VLPs-WT ja H7 VLPs-TM pystyivät kokoamaan ja vapautumaan Sf9-solujen supernatanttiin, ja niillä oli samanlaiset morfologiset ominaisuudet. H7 VLPs-WT:hen verrattuna H7 VLPs-TM:ssä oli kuitenkin enemmän trimeerisiä HA-proteiineja ja se kesti paremmin lämpömuutoksia. Hiirillä H7 VLPs-TM indusoi korkeampia HI-, IgG-, IgG2a- ja IFN-c-tiittereitä ja tarjosi paremman suojan homologisia ja heterologisia H7N9-viruksia vastaan (riippumatta siitä, kuuluivatko ne Yangtze-joen suistoon vai Pearl River Deltaan). Yhteenvetona voidaan todeta, että H7 VLPs-TM on potentiaalinen strategia H7N9-rokotteiden kehittämiseksi.

**Tulos**

H3N2-transmembraanidomeenia ja M1:ää sisältävästä hemagglutiniinista kootut H7-viruksen kaltaiset hiukkaset saavat aikaan laajan homologisen ja heterologisen suojan hiirissä.

**Esimerkki 1.4835**

Keuhkoödeemaa (PE) voi esiintyä enterovirus 71 (EV71) -infektion yhteydessä. Seurasimme valtimopaineen (AP) ja sykkeen (HR) vaihtelua EV71-infektiopotilailla ja analysoimme AP:n ja HR:n vaihtelua. Sympaattinen aktiivisuus, AP ja HR lisääntyivät hengitysstressin myötä. Sen jälkeen parasympaattinen aktiivisuus lisääntyi AP:n ja HR:n laskiessa. Keuhkoissa esiintyi turvotusta, johon liittyi indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS) ilmentymistä. Mediaalisen, ventraalisen ja kaudaalisen ydinverisuonten tuhoutuminen voi johtaa sympaattisen yliaktivoitumiseen, jolloin veri siirtyy keuhkoihin. PE:n patogeneesiin voivat liittyä myös iNOS ja typpioksidi. Enterovirus 71:n (EV71) epidemiallinen tai sporadinen infektio esiintyy yleensä kesäkuukausina. EV71-tartunnan saaneet lapset saavat ihottumaa käsiin, jalkoihin ja suuhun. Useimmat potilaat toipuvat ilman komplikaatioita. Joillakin potilailla ilmenee oireita, kuten päänsärkyä, runsasta hikoilua, letargiaa, parapareesia ja raajojen heikkoutta. Useat EV71-tartunnan saaneet potilaat ovat kuolleet fulminanttiin keuhkoödeemaan pian tartunnan jälkeen [1, 2] . PE:n patogeneesi on edelleen tuntematon. Chang ja muut [2] esittivät, että CNS:n virustuho voi olla kuoleman syynä. Keskussympaattista aktivoitumista, joka johtaa systeemiseen vasokonstriktioon ja veritilavuuden siirtymiseen verenkiertoelimistön keuhkoalueelle, kuten laboratoriomme aiemmissa löydöksissä osoitettiin, käytettiin selittämään sentrogeenistä PE:tä [2, 3] . Changin ym. tutkimuksissa [1, 2] ei kuitenkaan saatu patologista näyttöä keskushermoston vaurioista eikä niissä arvioitu autonomista toimintaa. Tässä tutkimuksessa raportoimme keskushermoston vaurioista potilailla, joilla oli enteroviruksen aiheuttama PE:hen liittyvä

**Tulos**

Enterovirus 71:n aiheuttaman täydellisen keuhkoödeeman mekanismi

**Esimerkki 1.4836**

Tässä luvussa määritellään ja kuvataan varhaisvaroitusjärjestelmiä tarkastelemalla niiden rakenteita ja toimintoja. Tässä kirjassa keskitytään ilmastonmuutokseen, mutta muut vaarat auttavat havainnollistamaan ja ymmärtämään varhaisvaroitusjärjestelmiä paremmin ilmastonmuutoksen yhteydessä. Näihin kuuluvat nopeasti ilmenevät vaarat, kuten tsunamit, sekä hitaasti ilmenevät, hiipuvat vaarat, kuten kuivuus. Peruslähtökohtana on, että kutakin ennakoivaa varautumisjärjestelmää on tarkasteltava sosiaalisena prosessina, johon liittyy usein teknisiä komponentteja, jotka on kytketty sosiaaliseen kontekstiinsa. Tämä johtaa siihen, että varhaisvaroitusten suunnittelussa suositaan "ensimmäisen mailin" lähestymistapaa, jossa yhteisöt otetaan mukaan varhaisvaroitusten kehittämisen alusta alkaen, eikä "viimeisen mailin" lähestymistapaa, jossa ihmiset ja yhteisöt otetaan mukaan vasta suunnitteluprosessin loppuvaiheessa. Kun ihmiset ja yhteisöt pidetään alusta alkaen varhaisvaroitussuunnitelman keskiössä, varhaisvaroitussuunnitelma voi edistää jokapäiväistä elämää ja toimeentuloa ja siten tukea laajempia katastrofiriskin vähentämistä ja kestävän kehityksen pyrkimyksiä sen sijaan, että se olisi erillinen järjestelmä, joka käynnistetään vasta vaaran ilmaantuessa. Kaikilla varhaisvaroituspalveluilla on kuitenkin rajoituksensa. Nämä rajoitukset on tunnustettava ja ne on poistettava muiden lähestymistapojen avulla. Mahdollisuuksia ovat esimerkiksi keskipitkän aikavälin varoitusjärjestelmät ja myöhäisvaroitusjärjestelmät pelkän varhaisvaroituksen sijasta.

**Tulos**

Varhaisvaroitusjärjestelmien määrittely

**Esimerkki 1.4837**

Monet virukset voivat aiheuttaa ihmisille hengitystiesairauksia. Vaikka diagnosointimenetelmissä on saavutettu suurta edistystä, taudinaiheuttajien tunnistaminen selittämättömässä keuhkokuumeessa on edelleen haastavaa. Tässä tutkimuksessa käytimme seuraavan sukupolven sekvensointitekniikkaa (NGS) ja metagenomista lähestymistapaa hengitystievirusten havaitsemiseksi ja luonnehtimiseksi UP-tapauksissa Guizhoun maakunnassa Kiinassa. Sairaalahoitoon joutuneilta UP-potilailta otettiin yhteensä 33 nielun alueen pyyhkäisynäytettä, joille tehtiin NGS. Puolueeton metagenominen analyysiputki tunnisti 13 viruslajia 16 näytteestä. Ihmisen rinovirus C oli yleisimmin havaittu virus, ja se tunnistettiin seitsemästä näytteestä. Myös ihmisen tuhkarokkovirus, adenovirus B 55 ja coxsackievirus A10 tunnistettiin. Metagenomisekvensoinnilla saatiin myös virusten genomisekvenssejä, mikä mahdollisti genotyyppien karakterisoinnin ja fylogeneettisen analyysin. Monitartuntatapauksissa metagenomisekvensoinnilla saatiin tietoa kunkin viruksen määrästä näytteessä, minkä perusteella voitiin arvioida kunkin viruksen merkitystä taudissa. Tutkimuksemme korostaa metagenomisen sekvensoinnin mahdollisuuksia patogeenien tunnistamisessa UP-tapauksissa. selittämätön keuhkokuume, metagenomiikka, seuraavan sukupolven sekvensointi Citation: ). Vakavien selittämättömien keuhkokuumetapausten samanaikainen virustunnistus ja karakterisointi metagenomisen sekvensointitekniikan avulla. Sci China Life Sci 60, 279-286.

**Tulos**

TIETO KIINA Vakavien selittämättömien keuhkokuumetapausten samanaikainen virustunnistus ja karakterisointi metagenomiikan sekvensointitekniikalla.

**Esimerkki 1.4838**

Polysakkaridit ovat luonnollisia biopolymeerejä, jotka on tunnustettu lupaavimmiksi isännyksiksi metallisten nanohiukkasten synteesiin niiden erinomaisten bioyhteensopivien ja biohajoavien ominaisuuksien vuoksi. Polysakkaridit ovat kooltaan ja molekyyliketjuiltaan erilaisia, minkä vuoksi ne soveltuvat MNP:iden pelkistämiseen ja stabilointiin. Huomattavaa tutkimusta on suunnattu polysakkaridipohjaisten metallisten nanohiukkasten (PMNP) tutkimiseen isäntä-vieras-strategian avulla. Tässä katsauksessa esitellään ja vertaillaan valmistuksen lähestymistapoja, mukaan lukien ylhäältä alas- ja alhaalta ylös -lähestymistavat. Erilaisia karakterisointitekniikoita, kuten pyyhkäisyelektronimikroskopiaa, läpäisyelektronimikroskopiaa, dynaamista valonsirontaa, UV-viisumispektroskopiaa, Fourier-muunnosinfrapunaspektroskopiaa, röntgendiffraktiota ja röntgenpienkulmasirontaa, käsitellään yksityiskohtaisesti. Lisäksi korostetaan erityisesti PMNP:iden sovelluksia haavojen paranemisen, kohdennetun toimituksen, biosensoinnin, katalyysin ja mikrobilääkkeiden, viruslääkkeiden ja syöpälääkkeiden alalla. Myös PMNP:iden kiistanalaisia toksikologisia vaikutuksia käsitellään. Tämä katsaus voi tarjota merkittäviä näkemyksiä polysakkaridien hyödyntämisestä isäntinä MPN:ien syntetisoimiseksi ja helpottaa niiden jatkokehitystä synteesimenetelmissä, karakterisointitekniikoissa sekä mahdollisissa sovelluksissa.

**Tulos**

polymeerit Polysakkaridipohjaisten metallisten nanohiukkasten valmistus, karakterisointi ja käyttö: Hiilidioksidi: Katsaus

**Esimerkki 1.4839**

Biotieteiden kehitys on ollut nopeampaa kuin bioturvallisuuden sääntely- ja oikeudelliset puitteet. Samanaikaisesti on tapahtunut tieteenalojen, kuten synteettisen biologian, tietojenkäsittelytieteen, kehittyneen tietojenkäsittelyn ja monien muiden tekniikoiden, lähentymistä, ja kaikilla näillä tekniikoilla on sovelluksia terveydenhuollossa. Esimerkiksi tietoverkkorikollisuuden menetelmien kehittyminen on johtanut sairaaloihin kohdistuviin lunnasohjelmahyökkäyksiin, jotka voivat lamauttaa terveydenhuoltojärjestelmät ja uhata ihmishenkiä. Uudenlaisia biologisia aseita, jotka eivät kuulu perinteisen kylmän sodan aikaisen ajattelun piiriin, voidaan luoda synteettisesti geneettisen koodin avulla. Nämä yhteneväiset kehityskulut laajentavat huomattavasti niiden menetelmien valikoimaa, joita voidaan käyttää hyödyksi tai haitaksi. Kuvaamme uutta riskimaisemaa, jolle on vain vähän ennakkotapauksia ja jolle sääntely ja lieventäminen ovat haasteellisia. Nopeasti kehittyvät teknologisen konvergenssin mallit ja kaksikäyttöriskien leviäminen paljastavat yhteiskunnan riittämättömän varautumisen. Esittelemme esimerkkejä biologisten aseiden, mikrobilääkeresistenssin, laboratorioturvallisuuden ja terveydenhuollon kyberturvallisuuden aloilta. Terveydenhuollon turvallisuuden uusia haasteita, kuten täsmälääketieteen haittoja, ei voida enää käsitellä terveydenhuollon erillisessä vertikaalisessa siilossa, vaan ne edellyttävät monialaisia ratkaisuja muilta aloilta. Yksittäiset maat eivät myöskään voi hallita niitä tehokkaasti. Hahmotamme, miksi riskianalyysissä tarvitaan uusia monitieteisiä lähestymistapoja muuttuneeseen riskimaisemaan. Avainsanat Bioturvallisuus - Kyberturvallisuus - Terrorismi - Katastrofit - Terveystiedustelu Biotieteiden kehitys on ollut nopeampaa kuin bioturvallisuuden sääntely- ja oikeudellisten puitteiden muutokset. Yhtä syvällinen muutos on aiemmin erillään ja siiloutuneina toimineiden tieteenalojen käsitteiden ja menetelmien lähentyminen. Genomiikan, synteettisen biologian, big datan, tietojenkäsittelytieteen ja monien muiden tekniikoiden innovaatioilla on sovelluksia terveydenhuollossa ja lääketieteessä. Yhtä tärkeää on, että nämä yhtenevät kehityskulut laajentavat merkittävästi kaksikäyttöteknologioiden valikoimaa - sellaisten teknologioiden, joita voidaan hyödyntää ihmiskunnan hyödyksi tai haitaksi. Yhdessä nämä suuntaukset muokkaavat järjestelmällisen riskianalyysin uutta maisemaa, jota varten on olemassa seuraavia keinoja

**Tulos**

Terveysturvaan kohdistuvat yhtenevät ja uudet uhat

**Esimerkki 1.4840**

Skorpionimyrkkyjen aineosilla on monipuolinen suuntautuminen bakteeri-, virus- ja sieni-infektioita sekä muita hermoston häiriöitä vastaan. Ne voivat moduloida elimistömme ionikanavia (K + , Na + , Cl - , Ca 2+ ), ja tätä käsitettä on hypoteesattu lääkkeiden muotoilussa. Näiden myrkykomponenttien voittoisa menestys muotoiltuna syöpälääkkeenä vaiheen I ja vaiheen II kliinisissä tutkimuksissa houkuttelee tutkijoita kaivamaan esiin hyödyllisiä myrkykomponentteja, jotka estävät DNA:n monistumisen pahanlaatuisissa kasvainsoluissa. Tässä katsauksessa tuodaan esiin tieteen ja teknologian saavutukset myrkkyjen komponenttien luokittelussa terapeuttisiksi aineiksi ja niiden soveltamisessa edelleen lääkevalmisteiden kehittämiseen.

**Tulos**

Skorpionimyrkkyjä, jotka auttavat lääkekehityksessä: Katsaus

**Esimerkki 1.4841**

Taustaa: Taiwanissa on panostettu valtavasti vuoden 2005 kansainvälisissä terveyssäännöissä määriteltyjen keskeisten valmiuksien parantamiseen, koska nimetyt maahantulopaikat ovat ratkaisevassa asemassa kansainvälisten kansanterveysriskien leviämisen estämisessä. Tässä artikkelissa tarkastellaan, miten Taiwan vahvisti Taoyuanin kansainvälisen lentoaseman (TIA) ja Kaohsiungin sataman (PoK) ydinvalmiuksia soveltamalla uutta, käytännöllistä mallia. Suunnittelu: IHR PoE -ohjelma käynnistettiin IHR:n ydinkapasiteetin toteuttamiseksi nimetyissä PoE:issa. Ohjelman päämenetelminä olivat 1) nimettyjen toimipisteiden tunnistaminen ennalta määriteltyjen kriteerien mukaisesti, 2) toimivaltaisen viranomaisen tunnistaminen kutakin terveystoimenpidettä varten, 3) tiiviin yhteistyösuhteen luominen keskushallinnon ja toimipisteiden sidosryhmien välille, 4) kolmivaiheisen järjestelmällisen arvioinnin suunnittelu Maailman terveysjärjestön (WHO) julkaisemaa arviointivälinettä käyttäen ja 5) toimintasuunnitelmien laatiminen arvioinneissa havaittujen puutteiden korjaamiseksi. Tulokset: Itsearvioinnin, alustavan ulkoisen arvioinnin ja ulkoisen seuranta-arvioinnin tulokset osoittivat, että TIA:ssa (86, 91 ja 100 prosenttia) ja PoK:ssa (77, 97 ja 99,9 prosenttia) suuntaus oli jatkuvasti progressiivinen. Ulkoisen seuranta-arvioinnin tulokset osoittivat, että molemmat nimetyt toimipisteet olivat jo IHR-vaatimusten mukaisia. Saavutukset liittyivät vahvaan yhteistyöhön, jatkuvaan valtuuttamiseen, resurssien tehokkaaseen yhdistämiseen ja jatkuviin sitoumuksiin. Päätelmät: Kun otetaan huomioon, että monet maat olivat pyytäneet lisäaikaa vuoden 2005 IHR:n ydinkapasiteettivaatimusten täyttämiselle, Taiwanin kokemuksista voivat oppia maat, jotka pyrkivät panemaan nämä vaatimukset täysimääräisesti täytäntöön. Jotta kansanterveyden suojelun soveltamisalaa voitaisiin laajentaa maailmanlaajuisen turvallisuuden edistämiseksi, Taiwan aikoo pitää kiinni sitoumuksistaan, jotka koskevat monialaista yhteistyötä, henkilöresurssien kehittämistä sekä rutiini- ja hätätilavalmiuksien ylläpitämistä.

**Tulos**

Vuoden 2005 kansainvälisten terveyssäännösten mukaisten keskeisten valmiuksien kehittäminen nimetyissä maahantulopaikoissa: katsaus Taiwanin edistymiseen ja tulevaisuudennäkymiin.

**Esimerkki 1.4842**

Perheklusteri Ihmisestä ihmiseen tapahtuva tartunta Ilmateitse tapahtuva tartunta s u m m a r y Tavoitteet: Tässä tutkimuksessa tutkittiin H7N9-lintuinfluenssaviruksen siirtymistä ihmisestä ihmiseen sairaalaklusterin ja perheklusterin yhdistelmällä. Menetelmät: Saimme ja analysoimme kliiniset, epidemiologiset ja virologiset tiedot kolmesta potilaasta. RT-PCR, virusviljely ja sekvensointi suoritettiin taudinaiheuttajan määrittämiseksi. Tulokset: Indeksitapaus sairastui keuhkokuumeeseen, johon liittyi kuumetta sen jälkeen, kun hän oli altistunut kanalle siipikarjatilalla. Tapaus A sairastui keuhkokuumeeseen ja korkeaan kuumeeseen kolmantena päivänä jaettuaan sairaalahuoneen indeksitapauksen kanssa. Tapaus B, indeksitapauksen isä, sai keuhkokuumeen ja korkean kuumeen 15. päivänä sen jälkeen, kun hän oli hoitanut indeksitapausta. H7N9-virus levisi paikallisella maatilalla, jolle indeksitapaus oli altistunut. Viruksen täydellinen genomisekvenssi osoitti 99,8-100 prosentin identtisyyttä indeksitapauksen ja tapauksen A tai B välillä. Anhuin varhaisimpaan virukseen verrattuna kahdeksassa segmentissä havaittiin yhteensä 29 aminohappomuutospaikkaa. Päätelmät: H7N9-lintuinfluenssatartunnan sairaalaklusteri yhdistettynä perheklusteriin tunnistettiin. Sairaalaklusteri johtui mahdollisesti ilmateitse tapahtuvasta tartunnasta. Siipikarjatila oli klusterin alkuperäinen tartuntalähde.

**Tulos**

Sairaalaklusteri yhdistettynä lintuinfluenssa H7N9 -tartunnan perheklusteriin Anhuin maakunnassa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.4843**

Taustaa: Wuhanissa, Hubein maakunnassa, Kiinassa, ilmeni joulukuun 2019 lopusta lähtien uutta koronaviruksen tartuttamaa keuhkokuumetta (NCP). Samaan aikaan NCP levisi nopeasti Kiinasta muihin maihin, ja useiden maiden hallitukset kiirehtivät evakuoimaan kansalaisiaan Wuhanista. Analysoimme evakuoitujen tartuntamääriä ja ekstrapoloimme tulokset Wuhanin NCP-esiintyvyyden arvioinnissa. Menetelmät: Keräsimme 2019-nCov-infektioiden kokonaismäärän ja vahvistetut tapaukset Korean, Japanin, Saksan, Singaporen ja Ranskan evakuoinnissa ja arvioimme vuoden 2019 uuden koronaviruksen (2019-nCov) tartuntataajuuden Wuhanista evakuoitujen ihmisten keskuudessa meta-analyysillä. Wuhanin NCP-esiintyvyys arvioitiin epäsuorasti evakuointitietojen perusteella.

**Tulos**

Uuden koronavirusinfektion aiheuttaman keuhkokuumeen epidemiakoko Wuhanin epidemiakeskuksessa: viiden maan evakuointitoimia koskevien tietojen käyttö

**Esimerkki 1.4844**

a b c d MERS-CoV NP Podocin Merge 50 µm Täydentävä kuva 1. Tuottava MERS-CoV:n replikaatio ihmisen primaarisessa podosyyttisolulinjassa. (a) MERS-CoV NP:n (vihreä) ja podosyytti-spesifisen merkkiaineen, podosiinin (punainen), yhteisimmunohistokemiallinen värjäys ihmisen primaarisessa podosyyttisolulinjassa 1 24 tuntia MERS-CoV:n aiheuttaman haasteen jälkeen. (b) Western blot -analyysi MERS-CoV NP:stä MERS-CoV:llä ja mock-infektoituneissa podosyyteissä. Myös γ-tubuliini havaittiin latauskontrollina. MERS-CoV-infektoitujen podosyyttien kokonais-RNA:t (c) ja konditionoitu media (d) kerättiin viruskuorman havaitsemista varten ilmoitetuissa aikapisteissä RT-qPCR:llä aiemmin kuvatulla tavalla. 2 Solulysaattien MERS-CoV-RNA normalisoitiin GAPDH-mRNA:n ilmentymistasoon. Kuvat a ja b ovat kolmen riippumattoman kokeen edustajia. Kuvissa c ja d esitetyt virhepalkit edustavat kolmen riippumattoman kokeen keskiarvoa ± s.d.. Tilastollinen merkitsevyys arvioitiin Studentin t-testillä, ja p-arvojen vaihteluvälit on ilmoitettu kohdissa c ja d. Näytteet a, b, c ja d edustavat biologisia toistoja. NATURE MICROBIOLOGY | www.nature.com/naturemicrobiology 1 2 50 µm 50 µm Lisäkuva 2. MERS-CoV-infektion aiheuttama apoptoosi munuaissoluissa tai Smad7:n ja FGF2:n yliekspressio infektoimattomissa munuaissoluissa. (a) HK2-solut infektoitiin MERS-CoV:llä tai SARS-CoV:llä M.O.I. = 9,6:lla erikseen. Eri aikapisteissä (0, 16, 28 ja 34 hpi) infektoituneet solut tutkittiin terminaalisen deoksinukleotiditransferaasin dUTP-nick end labeling (TUNEL) -määrityksillä. Apoptoosin aste (ylhäällä) mitattiin laskemalla positiivisesti värjäytyneiden solujen lukumäärä (punainen polttovärjäys; alhaalla) suhteessa solujen kokonaismäärään lasketuissa kentissä (siniset ytimet vastavärjätty DAPI:lla; alhaalla). MERS-CoV:n aiheuttamien apoptoottisten solujen prosenttiosuutta SARS-CoV:n aiheuttamiin soluihin verrattuna koskevat tilastolliset analyysit arvioitiin Studentin t-testeillä, ja p-arvojen vaihteluvälit ilmoitettiin kunkin aikapisteen yläpuolella. Viruksen NP:n (vihreä; alhaalla) immunovärjäykset kussakin tartuntaolosuhteessa otettiin mukaan. (b) HK2-solut transfektoitiin Smad7:n ja FGF2:n yliekspressiokonstruktioilla, minkä jälkeen apoptoosi havaittiin TUNEL-määrityksillä edellä kuvatulla tavalla. Eri annokset cDNA:ta (0, 0,25 ja 0,5 μg) täydennettiin ensin 0,5 μg:aan niiden vektorirunkoplasmideilla, minkä jälkeen suoritettiin transfektio. Apoptoosin aste (ylhäällä) mitattiin laskemalla positiivisesti värjäytyneiden solujen lukumäärä (punainen polttovärjäys; alhaalla) suhteessa solujen kokonaismäärään lasketuissa kentissä (siniset ytimet vastavärjätty DAPI:lla; alhaalla). Kuvat a ja b ovat kolmen riippumattoman kokeen edustajia. Kohdissa a ja b esitetyt virhepalkit edustavat kolmen riippumattoman kokeen keskiarvoa ± s.d.. Tilastollinen merkitsevyys arvioitiin Studentin t-testillä, ja p-arvojen vaihteluvälit on ilmoitettu a:ssa ja b:ssä. a:n ja b:n näytteet edustavat biologisia toistoja. NATURE MICROBIOLOGY | www.nature.com/naturemicrobiology

**Tulos**

MERS-koronavirus indusoi apoptoosia munuaisissa ja keuhkoissa säätelemällä Smad7:ää ja FGF2:ta.

**Esimerkki 1.4845**

Taustaa: Tartuntatautien nopea leviäminen on ollut mahdollista kansainvälisen ja kansallisen matkustamisen ansiosta. Suurten liikenteen solmukohtien, kuten lentokenttien, roolista hengitystieinfektioiden, myös kausi-influenssan ja pandemiauhan, leviämisessä on saatavilla vain vähän tietoa. Tutkimme hengitystievirusten esiintymistä erään suuren lentoaseman matkustajaympäristössä, jotta voimme tunnistaa riskikohdat ja ohjata toimenpiteitä tartuntojen leviämisen minimoimiseksi. Menetelmät: Pinta- ja ilmanäytteitä kerättiin viikoittain kolmena eri ajankohtana kausi-influenssan huippukauden aikana vuosina 2015-16 Suomessa. Pintanäytteistä otetut pyyhkäisynäytteet ja ilmanäytteet testattiin reaaliaikaisella PCR:llä influenssa A- ja B-virusten, hengitystiesynktioviruksen, adenoviruksen, rinoviruksen ja koronavirusten (229E, HKU1, NL63 ja OC43) varalta.

**Tulos**

Hengitystievirusten taudinaiheuttajien laskeutuminen lentoasemien usein kosketetuille pinnoille.

**Esimerkki 1.4846**

Akuutit hengitystieinfektiot ovat erittäin yleisiä lapsilla, erityisesti alle 5-vuotiailla. Ne voivat johtaa komplikaatioihin, superinfektioon, hengitysvajaukseen ja jopa hengitystoiminnan heikkenemiseen aikuisiässä. Joitakin taudinaiheuttajia vastaan on saatavilla rokotteita. Tässä katsauksessa kerrotaan tärkeimpiä hengitystiepatogeenejä vastaan käytettäviä rokotteita koskevista ajankohtaisista kysymyksistä ja tuodaan esiin käytettävissä olevia strategioita lasten hengitystiesairauksien aiheuttaman taakan vähentämiseksi. Influenssa-, pneumokokki-, hinkuyskä- ja tuhkarokkorokotteiden optimaalinen käyttö on tarpeen, jotta voidaan vähentää hengitysperäisten hengityssairauksien aiheuttamaa taakkaa. Rokotusten kattavuutta on parannettava, jotta näiden rokotteiden kaikki hyödyt saadaan hyödynnettyä. Viime aikoina hengitystiesynktioviruksen rakennebiologian ja immunologian tuntemuksen lisääntyminen sekä uusien tekniikoiden kehittäminen rokotekandidaattien tuottamiseksi ovat lisänneet lupaavien rokotteiden määrää jopa tätä haitallista taudinaiheuttajaa vastaan.

**Tulos**

Rokottaminen lasten hengitystiepatogeenejä vastaan

**Esimerkki 1.4847**

Hiiret, jotka ilmentävät Cre-rekombinaasia lysotsyymi M -lokuksen sisältä (LysMcre-hiiret), hankittiin Jackson Laboratorysta (kanta # 004781). Tässä tutkimuksessa käytettiin Atg5 flox/flox- ja Atg5 flox/flox +LysMcre-hiiriä, joilla oli kaksi erilaista taustaa ( kuvat 1C ja 1D sekoitetuista 129-C57BL/6-hiiristä ja kaikki muut C57BL/6-hiiristä), ja eri taustojen välillä havaittiin yhdenmukaisia fenotyyppejä. Luuydinperäisten makrofagien (BMDM) tuottamiseksi hiiren luuydin eristettiin ja sitä viljeltiin kudosviljelyä sisältämättömällä levyllä 7 päivän ajan BMDM-mediassa (Dulbeco's Modified Eagle Medium, 10 % naudan sikiöseerumia, 5 % hevosseerumia, 10 % CMG14-12 (Takeshita et al., 2000) , 1x MEM ei-essentiaaliset aminohapot, 1 mM natriumpyruvaattia, 2 mM L-glutamiinia). Päivänä 7 adherentit BMDM:t irrotettiin levystä ja asetettiin koetta varten. Päivänä 10 väliaine vaihdettiin tuoreeseen väliaineeseen ja IFNγ:tä käsiteltiin tarvittaessa. Päivänä 11 soluja käytettiin MNV-infektioon tai autofagian analyysiin. Floxed-geenin deleetioasemasta riippuen (esim. Atg7 flox/flox +LysMcre) BMDM-soluja kasvatettiin 21 päivään asti ja käytettiin infektiotutkimukseen. EMCV:tä ja MHV:tä varten BMDM:t valmistettiin aiemmin kuvatulla tavalla (Zhao et al., 2007) .

**Tulos**

Cell Host & Microbe Supplemental Information Atg5-Atg12/ Atg16L1-autofagiaproteiinikompleksin hajoamaton rooli interferoni gamman antiviraalisessa aktiivisuudessa.

**Esimerkki 1.4848**

Influenssavirukset aiheuttavat hengitystieinfektioita joka epidemiakaudella potilaan iästä riippumatta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää hengitystievirusten aktiivisuus epidemiakaudella 2016/2017 Puolassa ja keskittyä erityisesti influenssaviruksiin yli 14-vuotiaiden keskuudessa. Tutkimuksessa tutkittiin 2982 kliinistä näytettä, jotka oli otettu neljästä ikäryhmästä: 15-25, 26-44, 45-64 ja 65-vuotiaista potilaista Sentinel- ja muiden kuin Sentinel-seurantaohjelmien puitteissa. Influenssavirusten esiintyminen varmistui yli 40 prosentissa tapauksista, ja vallitseva tyyppi oli tyypittelemätön influenssavirus A, jota seurasi alatyyppi A/H3N2/. Neljän ikäryhmän tulokset osoittavat, että eniten varmistettuja hengitystieviruksia todettiin 65-vuotiailla henkilöillä, ja hieman vähemmän, laskevassa järjestyksessä, ikäryhmissä 45-64-vuotiaat, 15-25-vuotiaat ja 26-44-vuotiaat. Influenssa B-tyypin tartuntoja havaittiin vain satunnaisissa tapauksissa. Epidemiologisten tietojen perusteella epidemiakaudelle 2016/2017 oli ominaista samanlainen dynamiikka kuin edellisellä kaudella Puolassa ja myös useimmissa Euroopan maissa. Puolassa on raportoitu yli 4 miljoonaa influenssa- ja influenssan kaltaisten virusten tapausta ja epäiltyä tapausta, yli 16 000 sairaalahoitoa ja 25 kuolemantapausta, joista 20 tapausta sattui 65-vuotiaiden keskuudessa epidemiakaudella 2016/2017.

**Tulos**

Hengitystieinfektiot ja erityisesti influenssaviruksen aktiivisuus yli 14-vuotiailla henkilöillä Puolan epidemian aikana.

**Esimerkki 1.4849**

Taustaa: Ebola-epidemia Länsi-Afrikassa ja laajamittainen polioviruksen puhkeaminen useissa maissa ovat kansainvälisten kansanterveys- ja tiedeyhteisöjen keskustelujen ja huolenaiheiden kärjessä. Nämä kaksi taudinpurkausta julistettiin kansainvälisesti merkittäväksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi (PHEIC) vuonna 2014. Kyseessä on ensimmäinen kerta, kun kaksi PHEIC-tautitapausta on sattunut samaan aikaan. Keskustelu: WHO:n pääjohtajan on julistettava PHEIC-tauti kansainvälisen terveysjärjestön hätätilakomitean suosituksen jälkeen. Sen on havaittu alkavan maissa, joissa terveydenhuoltojärjestelmä on hauras, ja konfliktialueilla. Sitten se leviää nopeasti ja uhkaa maailmanlaajuista kansanterveyttä. Vuonna 2014 kaksi tapahtumaa julistettiin IHR:n (2005) mukaan PHEIC-tapahtumiksi: polio ja ebolavirus (EVD). Molemmat taudinpurkaukset johtuvat viruksista, kuten H1N1-viruksesta, joka oli aiemmin julistettu PHEIC-tautitapaukseksi vuonna 2009. Yhteenveto: Kansainvälisesti merkittävät kansanterveydelliset hätätilanteet vuonna 2014 esiintyivät maissa, joiden terveydenhuoltojärjestelmät ovat heikot ja joissa on konflikteja, ja ne uhkaavat koko maailmaa. Tapahtuman hillitseminen ja resurssien/kapasiteetin mobilisointi maiden välillä edellyttää kansainvälistä yhteistyötä. Lisäksi kansanterveyden seurantajärjestelmiä, jotka ovat kansainvälisen humanitaarisen avun ja riskienhallinnan keskeisiä valmiuksia (2005), olisi vahvistettava kaikissa maissa ja keskityttävä niihin, joiden valmiudet ovat rajalliset ja joissa on käynnissä konflikteja. Perimmäisenä tavoitteena on havaita mahdolliset PHEIC-tapahtumat ajoissa tulevaisuudessa ja laatia varhainen valmius- ja reagointisuunnitelma.

**Tulos**

Kansainvälisesti merkittävä kansanterveydellinen hätätilanne (PHEIC) on julistettu kahdesti vuonna 2014; polio ja ebola kärjessä

**Esimerkki 1.4850**

Taustaa: Mycoplasma pneumoniae (MP) epidemiologia ja paikalliset vallitsevat etiologiat taudinaiheuttajista, jotka aiheuttavat hengitystieinfektioita (RTI) Keski-Kiinan sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla (≤14-vuotiaat), tunnetaan huonosti. Menetelmät: Analysoitiin yhteensä 10 429 näytettä, ja IgM-vasta-aineet 9 hengitystiepatogeeniä, mukaan lukien MP, vastaan havaittiin seerumista epäsuoralla immunofluoresenssimäärityksellä. Tulokset: Tutkimus osoitti, että 59,3 % tutkituista lapsista oli positiivisia vähintään yhden taudinaiheuttajan suhteen; korkeimmat toteamisprosentit olivat 3-6-vuotiailla (70,4 %), naisilla (63,2 %) ja vuonna 2014 sairaalahoitoon joutuneilla (80,9 %). Vallitsevin patogeeni oli MP (45,6 %), jota seurasivat parainfluenssavirukset (PIV) (22,6 %) ja influenssa B -virukset (IFVB) (14,7 %). Koinfektiota havaittiin 2 907 näytteessä (27,9 %); korkein havaitsemisaste oli MP:n ja PIV:n sisältävässä yhteisinfektioyhdistelmässä (15 %), jonka jälkeen tulivat MP ja IFVB sekä IFVB ja PIV. Päätelmät: MP oli sairaalahoidossa olevien lasten keskuudessa yleisimmin havaittu bakteeri, joka olisi sisällytettävä RTI:tä sairastavien sairaalahoidossa olevien lasten erotusdiagnoosiin. Nämä havainnot edistävät patogeenien tehokasta ennaltaehkäisyä ja hoitomenetelmiä paikallisten RTI:tä sairastavien lasten keskuudessa.

**Tulos**

Virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektiot sairaalahoitoon joutuneilla hengitystieinfektioita sairastavilla lapsilla.

**Esimerkki 1.4851**

Sian epidemiaripuliviruksen (PEDV) IgG- ja IgA-ELISA-testien diagnostista suorituskykyä arvioitiin käyttäen paritettuja seerumi- ja lihanestenäytteitä, jotka oli kerätty PEDV-negatiivisilta (n = 50) ja PEDV:n tartunnan saaneilta sioilta (n = 87). Seeruminäytteet testattiin PEDV:n (IgG, IgA) ELISA-testillä Iowa State University-Veterinary Diagnostic Laboratory (ISU-VDL) -laboratoriossa rutiininomaisesti suoritettavalla menettelyllä. Seeruminäytteet testattiin käyttäen PEDV:n seerumin IgG- ja IgA-ELISA-menetelmiä, jotka suoritetaan rutiininomaisesti Iowan osavaltion yliopiston eläinlääketieteellisessä diagnostisessa laboratoriossa (ISU-VDL). Seeruminäytteet laimennettiin 1:50, ja konjugaattipitoisuudet olivat IgG:n osalta 1/20 000 ja IgA:n osalta 1/3000. Lihamehunäytteet testattiin käyttäen seerumin PEDV IgG- ja IgA-ELISA-menetelmiä muutoksin, eli lihamehunäytteet laimennettiin 1:25 ja konjugaattipitoisuudet olivat 1/40 000 IgG:n osalta ja 1/10 000 IgA:n osalta. ROC-analyysejä (Receiver Operator Characteristic, vastaanottavan operaattorin ominaiskäyrä) käytettiin diagnostisten herkkyyksien ja spesifisyyksien arvioimiseksi näytteestä positiiviseen (S/P) -raja-arvojen vaihteluvälillä. Aiempien raporttien mukaisesti tämä tutkimus osoitti, että PEDV IgG- ja IgA-Lihamehun ELISA-testit olivat diagnostisesti erinomaisia, ja ne viittaavat siihen, että teurastuksen yhteydessä kerätyistä näytteistä talteenotettua lihamehua voitaisiin käyttää rutiininomaisessa PEDV-valvonnassa.

**Tulos**

Sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) IgG:n ja IgA:n osoittaminen lihaskudosnäytteistä ("lihamehu").

**Esimerkki 1.4852**

Tausta ja tavoitteet: COVID:n hoidossa on tullut esiin useita kysymyksiä, mutta järkevä tulkinta on edelleen epäselvä. Tämän lyhyen katsauksen tavoitteena on tarkastella näitä kysymyksiä nykyisen kirjallisuuden perusteella. Menetelmät: Tämä on narratiivinen katsaus, jossa on Pubmed- ja Google Scholar -haku 23. maaliskuuta 2020 asti. Hakusanat olivat, COVID-19, koronaviruksen hoito, COVID 19 ja seuraavat termit; klorokiini, hydroksiklorokiini, ibuprofeeni, ACE:n estäjät tai angiotensiinireseptorin salpaajat, sydän- ja verisuonisairaudet, ripuli, maksa-, kives- ja ruoansulatuskanavan sairaudet. Tulokset: Keskustelemme todistusaineistosta, joka koskee klorokiinin ja hydroksiklorokiinin merkitystä hoidossa ja ennaltaehkäisyssä, reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjien käyttöä, ibuprofeenin turvallisuutta, epätavallisia kliinisiä piirteitä, kuten ruoansulatuskanavan oireita, sekä sydänentsyymien ja biomarkkereiden testien tulkintaa. Päätelmät: Vaikka johtopäätöksemme COVID-19-potilaiden, joilla on liitännäissairauksia, hoidosta perustuvat nykyiseen näyttöön, tiedot ovat kuitenkin rajallisia, ja nopeutettua tutkimusta tarvitaan välittömästi.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli

**Esimerkki 1.4853**

Menetelmät: Käyttämällä SELDI-proteiinisirutekniikkaa (Surface-Enhanced Laser Desorption/ionization) profiloimme ja vertasimme seerumin proteiineja 39 potilaalta, joilla oli SARS-infektion alkuvaiheessa, ja 39 muulta kuin SARS-potilaalta, joiden epäiltiin sairastuneen SARS-tapaukseen SARS-epidemian aikana. SARSiin liittyvät proteomikuviot tunnistettiin bioinformatiivisilla ja biostatistisilla analyyseillä. Kiinnostavat ominaisuudet puhdistettiin ja tunnistettiin tandem-massaspektrometrisesti. Tulokset: Kaksikymmentä proteomista piirrettä erosi merkittävästi kahden ryhmän välillä. Viisitoista oli lisääntynyt SARS-ryhmässä, ja viisi oli vähentynyt. Niiden pitoisuudet korreloivat kahden tai useamman kliinisen ja/tai biokemiallisen muuttujan kanssa. Kaksi korreloi SARS-CoV-viruskuorman kanssa. Hierarkkinen klusterointianalyysi osoitti, että suurimmalla osalla SARS-potilaista (95 %) oli samanlaiset seerumin proteomiprofiilit, ja siinä tunnistettiin kaksi alaryhmää, joilla oli huono ennuste. ROC-käyräanalyysi tunnisti yksittäiset ominaisuudet mahdollisiksi biomarkkereiksi SARS-diagnoosia varten (ROC-käyrien alapuolella olevat alueet 0,733-0,995). ROC-käyrien pinta-alat olivat suurimmat komplementin C3c ␣-ketjun N-terminaalisen fragmentin (m/z 28 119) ja fibrinogeenin ␣-E-ketjun sisäisen fragmentin (m/z 5908) osalta. Päätelmät: Aikuisten SARS-potilaiden seerumissa olevien spesifisten proteomisten sormenjälkien avulla voidaan tunnistaa SARS-tapaukset varhaisessa vaiheessa taudin puhkeamisen aikana suurella spesifisyydellä ja herkkyydellä.

**Tulos**

Vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää sairastavien aikuispotilaiden seerumin proteomiset sormenjäljet.

**Esimerkki 1.4854**

Nenänielun karsinooma (NPC) on ainutlaatuinen pahanlaatuinen kasvain, joka on peräisin nenänielun epiteelistä. Vaikka sädehoidon ja kemoterapian kehityksessä on tapahtunut suurta edistystä, NPC-potilaiden uusiutuminen ja etäpesäkkeiden muodostuminen ovat edelleen merkittäviä kuolleisuuden syitä. Viime vuosina kertyneet todisteet osoittavat, että Epstein-Barr-viruksen (EBV) lytisellä replikaatiolla on tärkeä rooli NPC:n patogeneesissä, ja EBV:n reaktivoitumisen estämistä pidetään nyt EBV:hen liittyvien syöpien hoidon tavoitteena. Tätä silmällä pitäen seulottiin joukko ravintoyhdisteitä, ja emodiinilla todettiin olevan potentiaalista EBV:n vastaista vaikutusta. Western blotting-, immunofluoresenssi- ja virtaussytometrisen analyysin avulla osoitamme, että emodiini estää EBV:n lytisten proteiinien ilmentymistä ja estää virionituotannon EBV-positiivisissa epiteelisolulinjoissa. Taustamekanismia tutkittaessa reportterimääritykset osoittivat, että emodiini tukahduttaa Zta-promoottorin (Zp) ja Rta-promoottorin (Rp) aktiivisuutta, jonka laukaisevat erilaiset induktorit. Zp-konstruktion kartoitus paljastaa, että SP1:n sitoutumisalue on tärkeä emodiinin laukaisemalle repressiolle, ja emodiinin osoitetaan kykenevän estämään SP1:n ilmentymistä, mikä viittaa siihen, että se todennäköisesti estää EBV:n reaktivoitumista tukahduttamalla SP1:n ilmentymistä. Lisäksi osoitamme myös, että emodiini estää toistuvan EBV-reaktivoinnin aiheuttamia kasvainvaarallisia ominaisuuksia, kuten mikrotumien muodostumista, solujen lisääntymistä, migraatiota ja matrigeliin invaasiokykyä. Emodiinin antaminen tukahduttaa myös EBV-aktivoinnin aiheuttaman kasvaimen kasvun hiirissä. Kaiken kaikkiaan tuloksemme tarjoavat potentiaalisen kemopreventiivisen aineen EBV-reaktivoitumisen ja NPC:n uusiutumisen rajoittamiseksi. Geneettisiä, ympäristöön liittyviä ja virustekijöitä on syytetty NPC:n etiologiassa, ja Epstein-Barr-virus (EBV) liittyy voimakkaasti NPC:n esiintymiseen. EBV kuuluu gammaherpesviruksiin, ja sen kaksoisjuosteinen DNA-genomi on 172 kb. EBV:n elinkaareen kuuluu latenssi ja lytinen replikaatio. Yksitoista geenituotetta, EBNA:t 1~6, LMP:t 1, 2A ja 2B sekä pienet RNA:t EBER 1 ja 2, ilmentyvät latentti-infektion aikana [6] . Kemikaalien tai stressin indusoidessa EBV aktivoituu ja siirtyy lyytiseen sykliin, jota kutsutaan reaktivoinniksi. Kolme lytisten geenien alaryhmää, välittömän varhaiset, varhaiset ja myöhäiset geenit, ilmentyvät peräkkäin, minkä jälkeen viruspartikkelit pakataan ja vapautuvat [7, 8] . Vuosien tutkimusten myötä EBV:n latentilla infektiolla on katsottu olevan tärkeä rooli NPC-karsinogeneesissä. Viime vuosina on kertynyt näyttöä siitä, että myös EBV:n lyttinen infektio vaikuttaa osaltaan NPC:n kasvainten syntyyn. Seero-epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että potilailla, joilla on kohonnut vasta-ainetitteri EBV:n lytisiä proteiineja, kuten viruskapsidiantigeenia (VCA), DNaasia, DNA-polymeraasia ja varhaista antigeenia (EA) vastaan, on suuri riski sairastua NPC:hen [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] . NPC-biopsioissa on havaittu useita EBV:n lytisiä tuotteita [16] [17] [18] . Lisäksi EBV:n lytisillä proteiineilla, mukaan lukien BARF1, BHRF1, BRLF1, BALF3, BGLF4 ja DNaasi, on osoitettu olevan erilaisia tuumorigeenisiä tehtäviä [16, [19] [20] [21] [22] . Aiemmassa tutkimuksessamme havaitsimme, että kemikaalien reaktivoima EBV edistää solujen genomin epävakautta ja kasvainten kasvua [23, 24] . Yhdessä nämä raportit viittaavat siihen, että EBV:n reaktivoitumisen estäminen voisi olla hyödyllistä NPC:n ehkäisyssä ja hoidossa. Näin ollen turvallisuuden ja mukavuuden vuoksi olemme seuloneet useita ruokavalion yhdisteitä EBV:n vastaista aktiivisuutta varten. Raportoimme, että flavonoideilla on aktiivisuutta EBV-reaktivointia vastaan, ja EBV:n estämisen kautta NPC-kasvaimen synty on tukahdutettu [25] [26] [27] . Tässä raportoimme, että fytokemikaali emodiinilla on potentiaalinen kyky estää EBV-reaktivoitumista. Emodiini, yleinen perinteinen kiinalainen lääke, on antrakinonijohdannainen, jota esiintyy raparperin juurissa tai juurakoissa. Emodiinilla on erilaisia lääketieteellisiä sovelluksia, kuten syövän, hapettumisen, tulehduksen tai allergian, diabeteksen ja virusten tai bakteerien vastainen toiminta [28] . Antiviraalisen vaikutuksensa osalta emodiinilla on kyky estää SARS-koronavirusta [29] ja estää HBV:n [30], Coxsackieviruksen [31], zikaviruksen [32] ja influenssa A -viruksen [33] replikaatiota. Lisäksi emodiinin on ehdotettu estävän herpesvirusten replikaatiota [34] [35] [36] . Yksityiskohtaista mekanismia ei kuitenkaan ole selvitetty hyvin. Tässä tutkimuksessa osoitamme seulontamme perusteella, että emodiini estää EBV:n reaktivoitumista epiteelisoluissa SP1-ekspression tukahduttamismekanismin kautta, joka estää Zta- ja Rta-promoottorin toimintaa. Lisäksi sen EBV-vastainen aktiivisuus voisi lievittää NPC-kasvaimen syntyä, mikä viittaa siihen, että emodiini on potentiaalinen aine EBV-assosioituneen syövän hoidossa. Tulokset Emodiinin (1,3,8-trihydroksi-6-metyyli-antrakinoni, kuva 1a ) on osoitettu olevan sytotoksinen ihmisen solulinjoille. Ennen emodiinin EBV:n vastaisen vaikutuksen tutkimista arvioitiin kahden EBV-positiivisen NPC-solulinjan, NA ja HA, sekä niiden vanhemmissa soluissa TW01 ja HONE-1, herkkyyttä emodiinin sytotoksisuudelle. Solut kylvettiin 96-kuoppalevyihin 24 tuntia ennen käsittelyä; sitten emodiinia lisättiin 48 tunnin ajan sen sytotoksisen vaikutuksen määrittämiseksi NPC-solulinjoihin NA ja HA. Emodiinilla on merkittävää myrkyllisyyttä TW01-soluille, kun taas johdannainen NA-solut osoittivat vain vähän resistenssiä yhdisteelle (kuva 1b) . Samanlainen vaikutus havaittiin HONE-1- ja HA-soluissa (kuva 1b) . Näiden tulosten tarkemmaksi arvioimiseksi laskettiin lisäksi sytotoksisuuden puolimaksimipitoisuudet 50 (CC50), jotka on esitetty kuvan 1b yläpaneeleissa . TW01:n ja siitä johdettujen NA-solulinjojen CC50-arvot olivat 31 ja 79 µM, kun taas HONE-1:n ja HA:n CC50-arvot olivat 58 ja 65 µM (kuva 1b) , mikä viittaa siihen, että EBV:tä sisältävät solut näyttivät olevan vastustuskykyisempiä emodiinille (TW01 vs. HA).

**Tulos**

Emodiini estää EBV-reaktivoitumista ja tukahduttaa NPC-tuumorigeneesiä

**Esimerkki 1.4855**

5' GCGAUUUCUGACCGCUUUUUUUGUCAG 3' RNA-oligonukleotidin rakennetta tutkittiin biokemiallisilla ja kemiallisilla koettimilla sekä ydinmagneettisen resonanssin spektroskopialla. Pseudoknotin muodostuminen näkyy imino-protonispektrissä. Iminoprotonien havaitaan olevan sopusoinnussa kahden kierteisen varsialueen muodostumisen kanssa; ydinvoiman Overhauser-lisäykset iminoprotonien välillä osoittavat, että kaksi varsialuetta pinoutuvat muodostaen jatkuvan kierteen. Varsialueilla nukleotidikonformaatiot (3'-endo, anti) ja nukleotidien väliset etäisyydet, jotka on johdettu kaksiulotteisesta korreloidusta spektroskopiasta ja kaksiulotteisesta ydin-Overhauser-efektispektristä, ovat tyypillisiä A-muotoiselle geometrialle. Tiedot viittaavat vähäiseen vääristymään kierteisessä pinoamisessa varsien ja silmukoiden yhtymäkohdissa. Pseudoknotin malli vastaa alun perin Pleij et al. 1981; Heerschap, 1985; Hall et aZ., 1989) ja Escherichia coli 5 S rRNA (122 nukleotidia) Leontis 437

**Tulos**

RNA:n pseudoknotin muodostuminen

**Esimerkki 1.4856**

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 immunotunnistuksen. 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.

**Tulos**

Konservoitunut histidiini RNA-anturissa RIG-I kontrolloi immuunijärjestelmän sietokykyä N 1 -2 0 O-metyloitua omaa RNA:ta vastaan Artikkeli Konservoitunut histidiini RNA-anturissa RIG-I kontrolloi immuunijärjestelmän sietokykyä N 1 -2 0 O-metyloitua omaa RNA:ta vastaan.

**Esimerkki 1.4857**

Influenssavirus on Yhdysvalloissa vuosittain johtava hengityselinsairauksien aiheuttaja. Vaikka virus aiheuttaa yleensä lievän tai keskivaikean taudin, monissa tapauksissa voi esiintyä sairaalahoitoa ja kuolemaa. Havaitsemiseen käytetään useita menetelmiä, mutta ongelmia voi kuitenkin esiintyä, kuten alentunut herkkyys ja suuri määrä vääriä negatiivisia tuloksia. On ratkaisevan tärkeää löytää tehokas näytteenvalmistustekniikka, joka konsentroi virukset pieneen määrään ja sulkee samalla pois paikalliset analyytit, jotka voivat häiritä havaitsemista. Nanotrap-partikkelit ovat hydrogeelipartikkeleita, jotka on yhdistetty kemiallisiin väriaineaffiniteettisyötteisiin, jotka sitovat monenlaisia proteiineja ja virioneja. Nanotrap-partikkelit konsentroivat muutamassa minuutissa (<30 minuuttia) kliinisesti monimutkaisista matriiseista vähän proteiineja ja viruksia. Nanotrap-partikkelit, joissa on reaktiivisia punaisia syöttejä, konsentroivat lukuisia hengitystieviruksia, mukaan lukien influenssaviruksen eri kantoja ja alatyyppejä, koronavirusta ja hengitystieoireyhtymävirusta syljestä, nenänesteen pyyhkäisynäytteistä ja nenän aspiraateista. Havaitseminen tehostui yli 10-kertaiseksi, kun se yhdistettiin plakkimäärityksiin ja qRT-PCR:ään. Tärkeää on, että Nanotrap-hiukkanen voi tehokkaasti vangita ja keskittää useita viruspatogeeneja samanaikaisen infektion aikana. Nämä tulokset osoittavat yhdessä, että Nanotrap-partikkelit ovat tärkeä väline, joka voidaan helposti integroida erilaisiin havaitsemismenetelmiin.

**Tulos**

Hengitystiepatogeenien tehostettu havaitseminen nanolukkohiukkasilla

**Esimerkki 1.4858**

Koronavirukset tarttuvat useimmiten hengitysteihin tai suolistoon. Tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV), ryhmän 1 koronavirus, tarttuu sikojen ohutsuoleen. Enintään 3 viikon ikäiset porsaat kuolevat virusperäisen gastroenteriitin aiheuttamaan ripuliin, elleivät ne ole vasta-aineiden suojaamia. Solureseptorin, sian aminopeptidaasi N:n, lisäksi TGEV:n piikkiproteiini sitoutuu sialiinihappojäämiin. Olemme osoittaneet, että sialiinihappoa sitova aktiivisuus välittää TGEV:n sitoutumista musiinin kaltaiseen glykoproteiiniin, jota esiintyy sian harjan reunakalvoilla. Tämä osoitettiin tekemällä viruksen päällekkäisyyteen perustuva sitoutumistesti harjan reunamembraaneista lektiinisaostuksella saatujen proteiinien kanssa. Spesifisten lektiinien kanssa tapahtuneen reaktiivisuuden vuoksi oletamme, että tunnistetulla glykoproteiinilla on mukiinien ominaisuudet.

**Tulos**

TGEV:n sitoutumiseen sian harjan reunamembraaneihin osallistuvien sokerijäämien tunnistaminen.

**Esimerkki 1.4859**

On monimutkaista mitata eri taloudellisten tapahtumien vaikutuksia toimistomarkkinoihin ei-parametrisen mallinnuksen puitteissa. Tämän ongelman ratkaisemiseksi tässä tutkimuksessa otetaan käyttöön ei-parametrinen tilastollinen menetelmä, wavelet-analyysi. Tämän innovatiivisen tekniikan avulla pystyttiin havaitsemaan äkilliset muutoskohdat suhteellisen pienellä otoksella ja arvioimaan äkillisten muutoskohtien vaikutus rekonstruoimalla wavelet-kerroin/poistamalla raakadatan kohinat, mitä ei ollut koskaan otettu huomioon toimistomarkkinoita koskevissa aiemmissa tutkimuksissa. Empiiriset tulokset viittaavat siihen, että wavelet-rekonstruktiomenetelmä helpottaa jossain määrin rakenteellisten muutoskohtien havaitsemista. Vielä mielenkiintoisempaa on, että havaintomme osoittavat myös, että maailmanlaajuisten tapahtumien vaikutukset vaikuttavat pääasiassa vapaisiin markkinatalouksiin (eli Hongkongiin ja Singaporeen), kun taas sosialistisiin talouksiin (eli Pekingiin ja Shanghaihin) kohdistuvat todelliset (netto)vaikutukset riippuvat sekä talouksien avoimuudesta että kotimaisten vastavoimien suuruudesta.

**Tulos**

Aasian toimistomarkkinoiden rakennemuutosten tarkastelu

**Esimerkki 1.4860**

Plasmasytoidisten dendriittisolujen (pDC) on osoitettu havaitsevan tehokkaasti HCV- tai HIV-infektoituneita soluja virionivapaata reittiä käyttäen. Tässä osoitamme klassisen sikaruttoviruksen, Flaviviridae-heimoon kuuluvan viruksen osalta, että tämä prosessi on paljon tehokkaampi interferoni-alfa-induktion kannalta verrattuna virushiukkasten suoraan stimulaatioon. Käyttämällä viruksen replikonipartikkeleita tai tarttuvaa RNA:ta, joka voi replikoitua mutta ei muodostaa de novo -virioneja, suljemme pois viruksen siirtymisen luovuttajasolusta pDC:hen. Tartunnan saaneiden solujen aiheuttama pDC:n aktivoituminen tapahtui kontaktista riippuvan RNA:n siirron välityksellä pDC:hen, joka oli herkkä TLR7-estäjälle. Tätä estivät sytoskelettiin ja kalvon kolesteroliin vaikuttavat lääkkeet. Osoitamme lisäksi, että ainutlaatuinen ribonukleaasiaktiivisuutta omaava virusproteiini, pestivirusten E rns-proteiini, esti tehokkaasti tämän prosessin. Tämä edellytti ehjää ribonukleaasitoimintaa solunsisäisissä lokeroissa. Ehdotamme, että tämä aktivoitumisreitti voisi olla erityisen tärkeä viruksille, joilla on taipumus olla enimmäkseen soluassosioituneita, jotka aiheuttavat pysyviä infektioita ja jotka eivät ole sytopatogeenisiä.

**Tulos**

Viruksen ribonukleaasi E rns estää blasmasytoidisten dendriittisolujen tehokkaan infektoituneiden solujen havaitsemisen ilman viruspartikkeleita.

**Esimerkki 1.4861**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) ilmaantuminen on herättänyt uutta kiinnostusta tutkia liitännäisproteiinien roolia koronavirusinfektioiden säätelyssä luonnollisessa isännässä. SARS-CoV:n ja isännän vuorovaikutuksen alalla on kertynyt huomattava määrä näyttöä, joka osoittaa, että liitännäisproteiineilla saattaa olla tärkeä rooli isännän vasteen muokkaamisessa virusinfektioon ja siten patogeneesin edistämisessä. Tässä katsauksessa on koottu yhteen SARS-CoV:n liitännäisproteiineja koskeva nykyinen tietämys, joka on saatu soluviljelyjärjestelmissä, käänteisessä genetiikassa ja eläinmalleissa tehdyistä tutkimuksista, jotta voidaan valottaa näiden proteiinien mahdollista roolia SARS-CoV:n leviämisessä ja virulenssissa luonnollisessa isännässä. Lopuksi esitämme joitakin kysymyksiä tulevia tutkimuksia varten, jotka edistävät huomattavasti tietämystämme liitännäisproteiinien biologisesta merkityksestä ja osuudesta SARSin kehittymisessä ihmisissä.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen lisäproteiinit

**Esimerkki 1.4862**

RV:n E1-kuoriproteiinin jäännösten 273 ja 291 välissä sijaitseva CTL-antigeeninen kohta tunnistettiin SP:tä käyttävissä 51Cr\_release-testeissä. Kahta E 1 -spesifistä CTL-kloonia tutkittiin RV:n villityyppisten ja heikennettyjen rokotekantojen ja rekombinantti-E1-proteiinin immuunitunnistuksen osalta. Molempien kloonien tunnistama tarkka sekvenssi (273-284) rajattiin käyttämällä näitä jäännöksiä kattavia typistettyjä ja päällekkäisiä SP:itä. Määritelty T-solukohta oli lähes täysin päällekkäinen virusta neutraloivan vasta-aineen sitoutumiskohdan kanssa, joka oli aiemmin tunnistettu hiiren monoklonaalisilla ja ihmisen vasta-aineilla. T-solujen tunnistamisen kannalta kriittisten jäännösten määrittämiseksi käytettiin sarjaa E1:n (273-284) yksittäisiä aa-substituoituja SP-analogeja. Käyttämällä EBV-BL:ää, jolla on erilaisia HLA-DR-haplotyyppejä ja -DR4-alatyyppejä, kohteina MHC-luokan II rajoituselementtien määrittämiseksi osoitettiin, että molempien T-solukloonien suorittama immuunitunnistus liittyy HLA-DR4:ään. Kolme HLA-DR4-alatyyppiä (DR4Dw13A, DR4Dw13B ja DR4KT2), joilla on yhteinen jäännös, glutamiinihappo ~ 1-ketjujensa 74. kohdassa, pystyivät esittämään SP E1(273-284) T-soluklooneille.

**Tulos**

Analyysi päällekkäisistä T- ja B-solujen antigeenisistä kohdista rubella-viruksen E1-kuoriproteiinissa HLA-DR4-polymorfismin vaikutus T-solujen klonaaliseen tunnistamiseen.

**Esimerkki 1.4863**

Taustaa: Pseudomonas aeruginosa (PA) on opportunistinen gramnegatiivinen bakteeri, joka aiheuttaa vakavia hengenvaarallisia ja sairaalainfektioita, kuten keuhkokuumetta. PA:lla on kyky muuttaa isännän perimää helpottaakseen sen invaasiota, mikä lisää organismin virulenssia. Sfingosiini-1-fosfaatilla (S1P), bioaktiivisella lipidillä, tiedetään olevan keskeinen rooli infektion helpottamisessa. Sphingosiinikinaasit (SPHK) 1 ja 2 fosforyloivat sphingosiinia tuottaakseen S1P:tä nisäkässoluissa. Raportoimme aiemmin, että Sphk2 -/-hiiret tarjosivat merkittävän suojan keuhkotulehdusta vastaan verrattuna villityyppisiin (WT) eläimiin. Siksi profiloimme geenien erilaista ilmentymistä Sphk2 -/- -hiirten suojatun ryhmän ja villityypin kontrollien välillä, jotta ymmärtäisimme paremmin Sphk2-deleetioon liittyviä suojaavia mekanismeja keuhkotulehdusvauriossa. Hiiren keuhkokudoksesta tehtiin koko transkriptomin haulikkosekvensointi (RNA-Seq) NextSeq 500 -sekvensointijärjestelmällä. Tulokset: Suoritettiin kaksisuuntainen varianssianalyysi (ANOVA) ja tunnistettiin PA-infektion jälkeen eri tavoin ilmentyvät geenit käyttäen Sphk2 -/-hiirten ja niiden WT-hiirten koko transkriptomia. RNA-seq-datan polkujen (PW) rikastamisanalyysit tunnistivat useita signaalireittejä, joilla on todennäköisesti ratkaiseva rooli PA:n aiheuttamassa keuhkokuumeessa, kuten ne, jotka osallistuvat seuraaviin: 1. Immuunivaste PA-infektioon ja NF-κB-signaalin välitykseen; 2. PKC-signaalin välitykseen; 3. Vaikutus epigeneettiseen säätelyyn; 4. Epiteelin natriumkanavapolku; 5. Mysiinin ilmentymiseen; ja 6. Mysiinin ilmentymiseen. Bakteeri-infektioon liittyvät reitit. Genomitietomme viittaavat SPHK2:n mahdolliseen rooliin PA:n aiheuttamassa keuhkokuumeessa tulehdusgeenien lisääntyneen ilmentymisen kautta keuhkokudoksessa. Lisäksi validointi RT-PCR:llä 10:lle eri tavoin ilmentyneelle geenille osoitti 100-prosenttista yhteneväisyyttä vektorimuutosten sekä merkittävän kertaisen muutoksen suhteen. (Jatkuu seuraavalla sivulla)

**Tulos**

Sphk2:n geneettinen poisto antaa suojan Pseudomonas aeruginosa -virulenttiseen infektioon ja tulehdukseen liittyvien geenien erilaista ilmentymistä vastaan hiiren keuhkoissa.

**Esimerkki 1.4864**

Kasvava huoli mikrobilääkeresistenssistä on johtanut siihen, että eläintuotannossa on kehitetty ja otettu käyttöön vaihtoehtoja mikrobilääkkeiden käytölle. Tämän kliinisen kokeen tavoitteena oli selvittää, miten ternimaidon lisääminen maidonkorvikeannokseen vaikuttaa vieroitettujen vasikoiden sairastuvuuteen, kuolleisuuteen, rehun syöntiin ja painonnousuun. Yhdeksänkymmentä 1 d:n ikäistä vasikkaa jaettiin satunnaisesti 3 kaupallisella vasikkatilalla kolmeen ryhmään. Hoitoryhmän vasikat saivat 10 g lisäimmunoglobuliini G:tä (IgG) 70 g ternimaitojauheena maidonkorvikkeessa kahdesti päivässä 14 päivän ajan. Plaseboryhmän vasikat saivat ravitsemuksellisesti vastaavaa IgG:tä sisältämätöntä lisäravinnetta maidonkorvikkeessa kahdesti päivässä 14 päivän ajan. Vasikat säilytettiin yksittäisissä karsinoissa, ja ne punnittiin päivinä 1, 28 ja 60. Seerumi kerättiin d 2 seerumin IgG:n määrittämistä varten. Tutkimushenkilöstö, joka oli sokkoutettu hoitoryhmälle, suoritti päivittäiset terveysarvioinnit 28 ensimmäisen elinvuorokauden ajan. Havaitut sairaudet hoidettiin terveysarvioinnin, peräsuolen lämpötilan ja vasikoiden erityisten karjasuojaprotokollien perusteella. Rehun kulutus (maito ja vilja) kirjattiin ylös. Ternimaitoa saavilla vasikoilla oli vähemmän ripulia ja ne saivat vähemmän mikrobilääkehoitoja kuin kontrolli- ja plasebovasikat. Tulokset osoittivat, että vasikoiden ripuli oli yhteydessä alhaisiin seerumin IgG-tasoihin ja pienipainoisiin vasikoihin. Ternimaitoa saaneilla vasikoilla viljan kulutus ja painonnousu ensimmäisten 28 elinvuorokauden aikana oli merkittävästi suurempaa kuin vertailuvasikoilla. Kuolleisuudessa tai hengitystiesairauksien esiintyvyydessä ei havaittu eroja ryhmien välillä. Ternimaidon lisääminen ensimmäisten 2 elinvuorokauden aikana voi vähentää ripulitautia vieroitetuilla vasikoilla vasikkatiloilla ja siten vähentää tarvittavien mikrobilääkehoitojen määrää.

**Tulos**

Arviointi suun kautta annettavan ternimaitolisän vaikutuksista vieroitettujen vasikoiden terveyteen ja suorituskykyyn ensimmäisten neljäntoista päivän aikana.

**Esimerkki 1.4865**

Luonnollisen kissojen koronavirustartunnan (FCoV) on osoitettu aiheuttavan paitsi suolistoinfektion, johon liittyy viruksen irtoaminen, myös systeemisen infektion, joka joko pysyy ilman kliinisiä oireita tai johtaa kissojen tarttuvaan vatsakalvotulehdukseen (FIP). Koska systeeminen infektio ei ole keskeinen tapahtuma FIP:n kehittymisessä, herää kysymys, voisiko viruskuormituksen mahdollisella erolla olla merkitystä. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida kvantitatiivisesti kissojen koronaviruksen (FCoV) RNA-kuormitusta terveiden, pitkäaikaisesti FCoV-tartunnan saaneiden kissojen ja FIP:tä sairastavien kissojen hemolymphaattisissa kudoksissa. FIP:hen kuolleiden kissojen viruskuormitukset olivat merkittävästi korkeammat, mikä viittaa viruksen nopeampaan replikaatioon tai heikentyneeseen kykyyn poistaa virus FIP:tä sairastavilla ja/tai siitä kärsivillä kissoilla.

**Tulos**

LYHYT TIEDONANTO Luonnollinen FCoV-infektio: FIP:tä sairastavilla kissoilla on huomattavasti korkeampi viruskuormitus kuin terveillä infektoituneilla kissoilla.

**Esimerkki 1.4866**

Plus-juosteisten RNA-virusten replikaatio riippuu rekrytoiduista isäntätekijöistä, jotka tukevat useita kriittisiä vaiheita replikaation aikana. Tässä artikkelissa osoitamme, että olennainen translaatiotekijä, hiivan Ded1p DEAD-box RNA-heliksaasi, vaikuttaa suoraan tomaatin pensasmaisen kitukasvuisen viruksen (TBSV) replikaatioon. Erottaaksemme Ded1p:n roolin virusproteiinien translaatiossa sen oletetusta replikaatiofunktiosta käytimme soluvapaata TBSV:n replikaatiomääritystä ja rekombinantti Ded1p:tä. In vitro -tiedot osoittavat, että Ded1p:llä on rooli viruksen replikaasin plus-säikeiden synteesin tehostamisessa. Lisäksi havaitsimme, että Ded1p on osa tombusviruksen replikaasikompleksia ja että Ded1p sitoutuu viruksen miinusjuosteisen RNA:n 39-päähän. Wt- ja ATPaasipuutteisilla Ded1p-mutanteilla saadut tiedot tukevat mallia, jonka mukaan Ded1p purkaa paikallisia rakenteita TBSV:n (2)RNA:n 39-päässä ja tekee RNA:n yhteensopivaksi (+)-säikeen synteesin aloittamista varten. Mielenkiintoista on, että Ded1p:llä ja glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasilla (GAPDH), joka on toinen TBSV:n isäntätekijä, on päällekkäisiä toimintoja (+)säikeen synteesin tehostamiseksi. Kaiken kaikkiaan nämä kaksi isäntätekijää tehostavat TBSV:n replikaatiota synergistisesti vuorovaikutuksessa viruksen (2)RNA:n ja replikaatioproteiinien kanssa. Lisäksi olemme kehittäneet hyönteisten pienelle RNA-virukselle, Flock house virus (FHV), in vitro -määrityksen, joka osoitti myös, että lisätty Ded1p-heliksaasi vaikuttaa myönteisesti FHV:n replikaasiaktiivisuuteen. Näin ollen kaksi pientä RNA-virusta, jotka eivät koodaa omia helikaasejaan, näyttää rekrytoivan isännän RNA-helikaasin auttaakseen replikaatiotaan infektoituneissa soluissa.

**Tulos**

Co-Opted DEAD-Box RNA-helikaasi parantaa Tombusvirus Plus-säikeiden synteesiä

**Esimerkki 1.4867**

68-vuotiaalla miehellä, jolla oli diagnosoitu Lähi-idän hengitystieoireyhtymä-koronavirus (MERS-CoV), oli rintakehän röntgenkuvassa useita keuhkoinfiltraatioita, ja potilas laitettiin mekaaniseen hengityskoneeseen etenevän hengitysvajauksen vuoksi. Virtsan proteiinieritys lisääntyi tasaisesti, ja mikroalbumiinin ja kreatiniinin suhde oli 538,4 mg/g Cr ja proteiinin ja kreatiniinin suhde 3 025,8 mg/g Cr. Isotooppilaimennusmassaspektrometrisesti jäljitettävä seerumin kreatiniinipitoisuus nousi 3,0 mg/dl:aan. Teimme munuaisbiopsian 8 viikkoa oireiden alkamisen jälkeen. Akuutti tubulusnekroosi oli tärkein löydös, ja siinä todettiin proteiinipitoinen kipsinmuodostus ja akuutti tubulointerstitiaalinen nefriitti. Elektronimikroskopiassa ei havaittu elektronitiheitä kerrostumia. Itse virusta ei voitu todentaa in situ -hybridisaatiolla eikä konfokaalimikroskopialla (MERS-CoV värjäytyi dipeptidyylipeptidaasi 4:llä). Virustila, viruksen erittyminen virtsaan ja oikea-aikaiset munuaisbiopsiatulokset olisi tutkittava perusteellisilla varotoimilla MERS-CoV:n suorien vaikutusten paljastamiseksi munuaiskomplikaatioiden osalta.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymästä selvinneen potilaan tapausselostus ja munuaisbiopsian tulokset.

**Esimerkki 1.4868**

Käyttämällä passiivisesti siirrettyä kokeellisen allergisen enkefalomyeliitin (EAE) akuuttia mallia rotalla osoitettiin, että tulehdukselliset keskushermoston (CNS) vauriot kehittyvät nopeasti, saavuttavat huippunsa ja häviävät sitten. Keskushermoston vaurioiden epätavallinen piirre oli pyknoottisten solujen esiintyminen myeliinitupen sisällä. Havaintojen sarja osoitti, että tällaiset solut olivat lymfosyyttejä, jotka olivat tunkeutuneet myeliinituppeen kulkemalla interperiodista linjaa pitkin. Lymfosyyttien esiintymisen myeliinitupen sisällä, mikä ei johtanut demyelinaatioon, katsottiin edustavan muutosta, joka kuvastaa immuunivasteen spesifisyyttä tässä taudissa. Tämän muutoksen havaitseminen muissa keskushermoston autoimmuunisairauksissa, erityisesti virusinfektioihin liittyvissä sairauksissa, voi olla tärkeä indikaattori patogeneettisesti merkityksellisistä lymfosyyttien ja myeliinin vuorovaikutuksista.

**Tulos**

Lymfosyyttien ja myeliinitupen vuorovaikutukset akuutissa kokeellisessa allergisessa enkefalomyeliitissä.

**Esimerkki 1.4869**

Joulukuussa 2019 Hubein maakunnan Wuhanissa ilmaantui ensimmäinen odottamaton interstitiaalisen kahdenvälisen keuhkokuumeen ryhmä. Välittömästi oletettiin, että kyseessä oli ihmisestä ihmiseen tapahtuva tartunta, ja yhtäkkiä kuvattiin aiemmin tunnistamaton kokonaisuus, jota kutsuttiin uudesta koronaviruksesta (2019-nCov) johtuvaksi koronavirustauti 19:ksi (COVID-19). Tartunta on levinnyt nopeasti ympäri maailmaa, ja Italia on ollut ensimmäinen Euroopan maa, jossa endeeminen aalto on esiintynyt odottamattomalla kliinisellä vakavuudella verrattuna Aasian maihin. Hiljattain on osoitettu, että 2019-nCov käyttää isännän reseptoreita eli angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:ta (ACE2) isännän reseptorina ja isännän proteaaseja solupintaan sitoutumiseen ja sisäistämiseen. Näin ollen altistava geneettinen tausta voi antaa syyn yksilöiden väliseen tautialttiuteen ja/tai vakavuuteen. Italian genomiverkostoa (Network of Italian Genomes, NIG) hyödyntäen tutkimme tässä yhteydessä noin 7000 eksomia viidestä eri keskuksesta etsien ACE2-varianttia. Tutkimuksessa tunnistettiin useita variantteja, joilla voi olla vaikutusta proteiinin vakauteen. Näistä kolme missense-muutosta, p.Asn720Asp, p.Lys26Arg, p.Gly211Arg (MAF 0,002-0,015), joita ei ole koskaan raportoitu itäaasialaisessa väestössä, ennustettiin häiritsevän proteiinin u- ja stabilointia. Havaittiin myös harvinaisia typistyviä variantteja, jotka todennäköisesti häiritsevät internalisaatioprosessia, ja yksi missense-variantti, p.Trp69Cys, jonka ennustettiin häiritsevän 2019-nCov-piikkiproteiinin sitoutumista. Nämä havainnot viittaavat siihen, että altistava geneettinen tausta voi osaltaan vaikuttaa havaittuun yksilöiden väliseen kliiniseen vaihteluun, joka liittyy COVID-19:ään. Ne mahdollistavat näyttöön perustuvan riskinarvioinnin, joka avaa tietä yksilöllisille ehkäiseville toimenpiteille ja hoitovaihtoehdoille. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen pysyvästi.

**Tulos**

ACE2-geenin variantit ovat yksilöiden välisen vaihtelun ja COVID-19-alttiuden taustalla italialaisessa väestössä ACE2-geenin variantit italialaisessa väestössä.

**Esimerkki 1.4870**

Laajat toiminnalliset tutkimukset cAMP:n suoraan aktivoimien vaihtoproteiinien (EPAC) signaalimolekyylien perheestä ovat osoittaneet, että EPAC-proteiineilla on perustavanlaatuinen rooli useissa fysiologisissa ja patofysiologisissa vasteissa, ja siksi ne ovat houkuttelevia lääkekohteita. Tässä raportissa kuvataan sellaisen solupohjaisen, keski- ja suuritehoisen seulontamäärityksen kehittäminen, jolla voidaan seurata EPAC:n välittämää solun Rap1:n aktivoitumista isomuodolle ominaisella tavalla. Tässä määrityksessä mukautetaan tavanomaista ELISA-muotoa, jossa immobilisoitu RalGDS-RBD toimii syöttinä, jolla voidaan valikoivasti vangita GTP:hen sitoutunut aktiivinen Rap1. Näin ollen se täyttää kiireellisen tarpeen solupohjaiselle EPAC-määritykselle, joka voidaan suorittaa kätevästi mikrotiterilevyillä isoformispesifisten EPAC-agonistien ja -antagonistien löytämiseksi ja/tai validoimiseksi. cAMP:n suoraan aktivoimat vaihtoproteiinit (EAPC1 ja EPAC2) välittävät cAMP:n solunsisäisiä toimintoja toimimalla guaniininukleotidien vaihtotekijöinä Rasin kaltaisille pienille GTPaaseille Rap1 ja Rap2 1, 2 . Laajat tutkimukset ovat osoittaneet, että EPAC-proteiinit ovat tärkeitä signaalimolekyylejä, jotka osallistuvat lukemattomien fysiologisten toimintojen modulointiin 3-5 , jotka vaihtelevat energian homeostaasista 6-8 ja insuliinin erityksestä 9, 10 oppimiseen ja muistiin 11, 12 . Lisäksi EPAC-proteiinien on osoitettu toimivan tärkeinä stressivasteen välittäjinä ja niillä on keskeinen rooli ihmisen sairauksien, kuten syövän 13-16 , kroonisen kivun 17-19 , sydän- ja verisuonitautien 20, 21 ja infektioiden 22, 23 , kehittymisessä. Siksi pienimolekyylisten EPAC-spesifisten modulaattoreiden kehittäminen on kehittynyt alan aktiiviseksi tutkimusalueeksi viime vuosina [24] [25] [26] . Useissa viimeaikaisissa tutkimuksissa on raportoitu EPAC-spesifisten antagonistien tehokkaasta kehittämisestä käyttäen biokemiallisia korkean läpimenon seulontamenetelmiä (HTS) 27-29 . Puuttuu kuitenkin vankka solupohjainen määritys, jolla voidaan mitata EPAC-proteiinien aktiivisuutta keski- tai suuritehoisessa läpimenoasetelmassa. Tässä tutkimuksessa kuvataan sellaisen isomuodolle spesifisen solupohjaisen määrityksen suunnittelu ja toteutus, jolla voidaan mitata EPAC-proteiinien soluaktiivisuutta mikrolevymuodossa. Määrityksen suunnittelu. Solupohjaisen, isoformispesifisen EPAC-aktivointimäärityksen kehittämiseksi ehdotetaan HEK293-solulinjoja, jotka ilmentävät stabiilisti Flag-merkittyä Rap1A:ta ja täyspitkiä EPAC1- tai EPAC2-proteiineja. HEK293-solut ilmentävät EPAC1:n ja EPAC2:n vähäisiä endogeenisia määriä, ja niitä on käytetty isäntäsoluina ektooppisesti ilmentyneiden EPAC-proteiinien soluaktiivisuuden arvioimiseksi isomuodolle spesifisellä tavalla 28 . EPAC1:n tai EPAC2:n aktivointi näissä solulinjoissa cAMP:tä nostavilla aineilla johtaa Flag-Rap1-GTP:n kertymiseen, joka voidaan ottaa kiinni RalGDS-RBD:llä, joka on immobilisoitu nikkelillä päällystettyyn 96-kuoppamikrolevyyn. Aktiivisen Flag-Rap1-GTP-proteiinin määrää voidaan seurata kvantitatiivisesti käyttämällä spesifistä anti-FLAG-vasta-ainetta ja HRP-konjugoitua sekundäärivasta-ainetta samalla tavalla kuin tavanomaisessa ELISA-määrityksessä (kuva 1). Rap-GTP-tasot, mikä heikentäisi ehdotetun määrityksen signaali-kohinasuhdetta ja dynaamista aluetta. Määrityksen optimoimiseksi luotiin ensin yksittäisiä stabiileja HEK293/hEPAC1/Flag-Rap1- tai HEK293/mEPAC2/ Flag-Rap1-klooneja ja testattiin niiden perus-Rap1-GTP-aktiivisuus. Kaiken kaikkiaan HEK293/mEPAC2/ Flag-Rap1-soluilla oli korkeammat Rap1-GTP-aktiivisuudet kuin hEPAC1-soluilla, ja perusaktiivisuudet vaihtelivat 3-kertaisina eri vakaiden kloonien välillä. Vakaat kloonit, joilla oli alhaisin perusaktiivisuus HEK293/hEPAC1/ Flag-Rap1- tai HEK293/mEPAC2/ Flag-Rap1-soluille, valittiin, laajennettiin ja käytettiin myöhemmissä tutkimuksissa. Sen jälkeen kun

**Tulos**

Solupohjainen, kvantitatiivinen ja isoformispesifinen määritys cAMP:n suoraan aktivoimille vaihtoproteiineille OPEN

**Esimerkki 1.4871**

Yhä useammat H5N1-influenssavirukset aiheuttavat kuolemantapauksia erityisesti Pohjois-Afrikassa ja Kaakkois-Aasiassa. Viruksen pinnalla olevan hemagglutiniinin (HA) sitoutuminen isännän sialiinihapporeseptoreihin (SA) on välttämätön vaihe infektioprosessissa. Fylogeneettinen analyysi paljastaa, että H5N1-virukset voidaan jakaa 10 kladiin niiden HA-sekvenssien perusteella, ja suurin osa ihmisen IV-viruksista keskittyy kladiin 1 ja kladiin 2.1 - 2.3. Proteiinien sekvenssikohdistus eri klaadeissa osoittaa, että reseptoria sitovien domeenien (RBD) suuri säilyvyys on olennaista SA-reseptoriin sitoutumiselle. Kaksi glykosylaatiokohtaa, 158N ja 169N, osallistuvat myös reseptorin tunnistamiseen. Tässä työssä pyrimme rakentamaan sarjamuotoisia H5N1 HA-malleja, jotka sisälsivät erilaisia glykosyloituja HA:ita, simuloidaksemme sitoutumisprosessia eri SA-reseptoreiden kanssa in silico. Koska SA-a-2,3-Gal- ja SA-a-2,6-Gal-reseptorilla on kaksi erilaista topologiaa, suora ja kalanruotoinen, N-glykaanien läsnäolo 158N:n kohdalla vähentäisi HA:n affiniteettia kaikille reseptoreille, erityisesti SA-a-2,6-Gal-analogeille. Toisessa glykosylaatiokohdassa, 169N, joka sijaitsee viereisessä HA-monomeerissä, esiintyvien valtavien glykaanien steroottiset yhteentörmäykset estäisivät tehokkaammin SA-a-2,3-Gal-analogien sitoutumisen.

**Tulos**

Kaksi glykosylaatiokohtaa H5N1-influenssaviruksen hemagglutiniinissa, jotka vaikuttavat sitoutumispreferenssiin tietokonepohjaisen analyysin avulla.

**Esimerkki 1.4872**

Epidemiologiset ja poikkileikkaustutkimukset viittaavat siihen, että varhaiselämän maatalous- ja eläinperäisellä altistumisella on merkittäviä terveysvaikutuksia, sillä se vaikuttaa immuunijärjestelmän kehitykseen ja muuttaa myöhempää allergisten sairauksien, kuten astman, riskiä. Wisconsin Infant Study Cohort (WISC) -tutkimus perustettiin Keski-Wisconsiniin testaamaan hypoteesia, jonka mukaan varhaisvaiheen eläintiloille altistuminen liittyy erilaisiin synnynnäisten immuunisolujen kypsymiskehitykseen, vähäisempään allergeenien herkistymiseen ja vähäisempään hengitysteiden virusperäiseen tautitaakkaan ensimmäisten kahden elinvuoden aikana. Vuodesta 2013 lähtien tutkimukseen on osallistunut yhteensä 240 perhettä, kerätty 16 522 biologista näytettä ja annettu 4098 kyselylomaketta, jotka on tallennettu turvalliseen tietokantaan. Tutkimuksen päätepisteitä ovat nenän hengitystievirusten tunnistaminen ja hengitystieoireiden taakkapisteet, allerginen herkistyminen, allergisen sairauden ilmentyminen sekä virusvastaisen immuunivasteen kypsyminen ja profiilit. WISC-tutkimuksen prospektiivinen suunnittelu, laaja biokoepalojen keruu ja ainutlaatuinen yhdysvaltalainen maaseutuyhteisö antavat tietoa ympäristöaltistusten merkityksestä varhaiselämän immuunijärjestelmän kypsymisprofiileihin, jotka liittyvät suojaan allergiselta herkistymiseltä ja merkittävältä hengitystievirustautitaakalta. WISC-tutkimuksen tulokset auttavat lopulta kehittämään uusia strategioita, joilla edistetään vastustuskykyä vakavia hengitysteiden virussairauksia vastaan, ja suunnittelemaan allergisten sairauksien primaaripreventiota kaikille pikkulapsille.

**Tulos**

Hengityselinten terveys, allergiat ja maatilaympäristö: Wisconsin Infant Study Cohort (WISC) -tutkimuksen suunnittelu, menetelmät ja rekisteröinti: tutkimusehdotus.

**Esimerkki 1.4873**

Sian hemagglutinoivan enkefalomyeliittiviruksen (HEV) on osoitettu kykenevän pääsemään aistineuronien soluelimiin perifeerisen inokulaation jälkeen, mikä johtaa ganglionitartuntaan. Ei ole selvää käsitystä siitä, miten tämä virus lisääntyy aistineuroneissa ja vapautuu niistä, ja on vielä epäselvää, miten satelliittisolut reagoivat HEV:n hyökkäykseen. Tutkimalla ultrastruktuurisesti HEV-infektoituja rotan dorsaalijuuren ganglioita havaitsimme, että HEV infektoituneiden neuronien solurungoissa nuppuuntui endoplasmisen retikulumin ja Golgin väliosastoista, ja se oli koottu joko yksitellen pieniin rakkuloihin tai ryhmiin suuriin rakkuloihin. Jälkeläisvirionit vapautuivat aistineuroneista pääasiassa sileäpintaisten vesikkelien välittämää erittymisreittiä pitkin, jota tapahtui pääasiassa aistineuroneiden perikaryaalisissa ulokkeissa ja taitteissa. Vapautuneet HEV-hiukkaset päätyivät myöhemmin viereisiin satelliittisoluihin. Lähes kaikki satelliittisolujen sytoplasmassa olevat viruspartikkelit olivat ryhmittäin vesikkelien ja lysosomien kaltaisten rakenteiden sisällä, mikä viittaa siihen, että nämä gliasolut saattavat rajoittaa HEV:n paikallista diffuusiota. Nämä havainnot antavat jonkin verran tietoa koronavirusinfektion patogeneesistä, ja niiden uskotaan auttavan ymmärtämään aistineuronien ja niiden satelliittisolujen välisiä vuorovaikutuksia.

**Tulos**

Rotan dorsaalijuuren ganglioiden koronavirusinfektio: viruksen replikaation, siirron ja satelliittisolujen varhaisen vasteen ultrastruktuurinen karakterisointi.

**Esimerkki 1.4874**

Tavoite: Niiden on osoitettu vaikuttavan sekä käyttäytymiseen että riskin havaitsemiseen. Erot uutistiheydessä, kehystyksessä ja tietolähteissä voivat vaikuttaa yleisön riskiviestien tulkintaan ja sen jälkeisiin asenteisiin ja käyttäytymiseen tietyn uhan suhteen. Tiedotusvälineiden antama kuva taudinpurkauksesta on tärkeä, sillä se voi vaikuttaa sekä riskin havaitsemiseen että kykyyn käsitellä tärkeää terveystietoa. Menetelmät: Jotta ymmärrettäisiin, miten CDC:n (Centers for Disease Control and Prevention) riskiviestintä muotoiltiin ja toimitettiin vuoden 2014 Ebola-epidemian aikana ja missä määrin pääuutislähetykset heijastivat CDC:n muotoilua ja arvovaltaista äänenkäyttöä, analysoitiin 209 CDC:n viestintää ja pääuutislähetysten transkriptioita, jotka julkaistiin 24. heinäkuuta ja 29. joulukuuta 2014 välisenä aikana, ja ne koodattiin temaattisen kehyksen ja arvovaltaisen äänen mukaan. Hallitseva kehys ja ääni määritettiin kunkin kuukauden ja koko analyysijakson osalta. Tulokset: Lääketieteellinen kehys oli hallitseva CDC:ssä (60 %), Anderson Cooper 360 -ohjelmassa (49 %), Rachel Maddow Show'ssa (47 %) ja All In with Chris Hayes -ohjelmassa (47 %). The Kelly File -ohjelmassa (45 %) vallitsi inhimillisen edun näkökulma, kun taas The O'Reilly Factor -ohjelmassa yhteiskunnallis-poliittinen ja lääketieteellinen näkökulma jakautuivat tasan (28 %). Myös pääuutislähetykset muuttivat hallitsevia kehyksiä ajan mittaan. CDC:n viestinnässä vallitseva arvovaltainen ääni oli CDC:n virkamiesten ääni, kun taas pääuutislähetyksissä esiintyivät pääasiassa paikalliset ja liittovaltion (muut kuin CDC:n) virkamiehet sekä akateemiset/lääketieteelliset asiantuntijat. Päätelmät: Erot kehystämisessä ja välittämisessä ovat voineet saada yleisön tulkitsemaan riskin eri tavalla kuin CDC on tarkoittanut. Yleisesti ottaen kansanterveyslaitosten olisi harkittava riskiviestintästrategioiden mukauttamista dynaamisen uutisympäristön ja tiedotusvälineiden asialistan huomioon ottamiseksi. Vaihtoehtoina ovat muun muassa viestinnän mukauttaminen lyhytmuotoiseen tyyliin ja tarinankerronnan käsitteen omaksuminen.

**Tulos**

Riskitietojen toimittaminen dynaamisessa tietoympäristössä: Kehystäminen ja arvovaltainen ääni tautienvalvontakeskusten (CDC) ja pääuutislähetysten viestinnässä vuoden 2014 Ebola-epidemian aikana.

**Esimerkki 1.4875**

Johdanto: Kansanterveyslaitoksille on elintärkeää, että ne voivat suunnitella ja toteuttaa valvontamenetelmiä taudinpurkausten alkuvaiheessa. Ilmastomuuttujat on todettu tärkeiksi ennustetekijöiksi tartuntatautien ennustemalleissa. Kirjallisuudessa on ehdotettu erilaisia lähestymistapoja tarkkojen ja oikea-aikaisten ennusteiden tuottamiseksi ja kansanterveyden torjunnan parantamiseksi. Menetelmät: Arvioimme, miten koneoppimisen LASSO-menetelmä voi olla hyödyllinen tuottamaan hyödyllisiä ennusteita eri taudinaiheuttajille maissa, joissa on erilainen ilmasto. Erilliset LASSO-mallit rakennettiin eri tautia/maata/ennusteikkunaa varten, ja mallin monimutkaisuus vaihteli sisällyttämällä siihen erilaisia ennustajaryhmiä, jotta voitiin arvioida eri ennustajien merkitystä eri olosuhteissa. Tulokset: Sekä ilmastomuuttujien että taudin esiintyvyyden syklisyys oli ilmeisempää alueilla, jotka olivat kauempana päiväntasaajasta. Useimpien tautien osalta yli 4 viikkoa eteenpäin tehdyt ennusteet poikkesivat yhä enemmän todellisesta skenaariosta. Ennustemallit kuvasivat taudinpurkauksen tarkemmin, mutta eivät olleet yhtä herkkiä ennustamaan taudinpurkauksen kokoa. Ilmastomuuttujilla on eri tilanteissa erilainen merkitys ennustetarkkuuden kannalta. Päätelmät: Ennustamiseen käytettävien LASSO-mallien osalta eri ennustajaryhmien sisällyttämisellä on vaihteleva vaikutus eri tilanteissa. Lyhyen aikavälin ennusteet toimivat yleensä paremmin kuin pidemmän aikavälin ennusteet, mikä viittaa siihen, että kansanterveyslaitoksilla voi olla tarve vastata varhaisvaroituksiin lyhyellä varoitusajalla.

**Tulos**

LASSO-pohjaisten mallien hyödyllisyys endeemisten tartuntatautien reaaliaikaisissa ennusteissa: Maiden välinen vertailu

**Esimerkki 1.4876**

Koirien hengitystiesairauksista kärsivillä koirilla on havaittu Canine infectious respiratory disease complex (CIRDC) -viruksia. Koiran influenssavirus (CIV), koiran parainfluenssavirus (CPIV), koiran distemper-virus (CDV), koiran hengitystiekoronavirus (CRCoV), koiran adenovirus tyyppi 2 (CAdV-2) ja koiran herpesvirus 1 (CaHV-1) ovat kaikki yhteydessä CIRDC:hen. Diagnoosin mahdollistamiseksi kehitettiin kaksi tavanomaista multipleksipolymeraasiketjureaktiota (PCR), joiden avulla voidaan tunnistaa samanaikaisesti neljä CIRDC:hen liittyvää RNA- ja kaksi DNA-virusta. Nämä kaksi multipleksi-PCR-määritystä validoitiin sitten 102 hengitystietutkimusnäytteellä, jotka oli kerätty 51 hengitystiesairaudesta kärsineeltä koiralta, määrittämällä herkkyys ja spesifisyys verrattuna tavanomaiseen simpleksi-PCR:ään ja nopeaan kolmen antigeenin testisarjaan. Kaikki kuusi virusta havaittiin joko yksittäisissä tai useissa infektioissa. Kehitettyjen multipleksi-PCR-määritysten herkkyys oli > 87 % ja spesifisyys 100 % verrattuna niiden simpleksiseen vastineeseen. Kolmen antigeenin testisarjaan verrattuna multipleksi-PCR-määrityksillä saatiin 100 prosentin herkkyys ja yli 83 prosentin spesifisyys CAdV-2:n ja CDV:n havaitsemisessa, mutta ei CIV:n. Näin ollen kehitetyillä multipleksi-PCR-menetelmillä pystyttiin diagnosoimaan samanaikaisesti CIRDC-viruspaneeli ja ne helpottivat näytteenottoa soveltumalla käytettäväksi nenästä tai suusta otetuista näytteistä. AVAINSANAT: koirien hengitystieinfektiotautikompleksi (CIRDC), diagnoosi, multipleksi-PCR:t, Thaimaa.

**Tulos**

Virologia Multiplex PCR-määritysten kehittäminen ja soveltaminen viruksen aiheuttaman hengitystiesairauskompleksin havaitsemiseksi koirilla.

**Esimerkki 1.4877**

Tehokkaiden yhteistyövälineiden tarve kasvaa, kun monitieteiset proteomin laajuiset hankkeet ja hajautetut tutkimusryhmät yleistyvät. Tuloksena syntyvät tiedot ovat usein varsin hajanaisia, ne on tallennettu eri paikkoihin, eivätkä ne liity toisiinsa. Collaborative Molecular Modeling Environment (C-ME) on vuorovaikutteinen yhteisöpohjainen yhteistyöjärjestelmä, jonka avulla tutkijat voivat organisoida tietoa, visualisoida tietoa kaksiulotteisesti (2-D) tai kolmiulotteisesti (3-D) ja jakaa ja hallita tätä tietoa yhteistyökumppaneiden kanssa reaaliajassa. C-ME tallentaa tiedot teollisuusstandardin mukaisiin tietokantoihin, joihin pääsee välittömästi käsiksi asianmukaisella luvalla tietokoneverkon hakemistopalvelussa tai anonyymisti Internetin kautta C-ME-sovelluksen tai verkkoselaimen kautta. Järjestelmä käsittelee kahta tärkeätä yhteistyön näkökohtaa: kontekstia ja tiedonhallintaa. C-ME:n avulla tutkija voi käyttää kolmiulotteista atomirakennemallia tai kaksiulotteista kuvaa kontekstin perustana, johon hän voi liittää ja jakaa merkintöjä tiettyihin atomeihin tai molekyyleihin tai tiettyihin alueisiin kaksiulotteisessa kuvassa. Nämä merkinnät antavat atomirakennetta tai kuvadataa koskevaa lisätietoa, jota muut projektin jäsenet voivat sitten arvioida, muuttaa tai lisätä.

**Tulos**

C-ME: 3D-yhteisöpohjainen, reaaliaikainen yhteistyöväline tieteelliseen tutkimukseen ja koulutukseen.

**Esimerkki 1.4878**

Krooninen ummetus on yleinen ja rasittava ruoansulatuskanavan häiriö, jonka etiologia ja patofysiologia tunnetaan huonosti ja joka on todennäköisesti monitekijäinen. Suoliston mikrobiston koostumuksessa on havaittu eroja, kun ummetuspotilaita ja terveitä kontrolleja on verrattu toisiinsa. Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että suoliston mikrobiston muutokset voivat vaikuttaa ummetukseen ja ummetukseen liittyviin oireisiin. Suoliston mikrobisto on kokoelma mikro-organismeja, jotka elävät ruoansulatuskanavassa ja suorittavat monia tärkeitä terveyttä edistäviä tehtäviä. Suoliston mikrobisto auttaa hajottamaan elintarvikkeita imeytyviksi ravintoaineiksi, stimuloi isännän immuunijärjestelmää, estää patogeenisten bakteerien kasvua ja tuottaa monia biologisesti tärkeitä yhdisteitä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä näytöstä, joka tukee suoliston mikrobiston roolia kroonisen ummetuksen patogeneesissä ja hoidossa. Keskustelussa valotetaan suolistomikrobiston ja suoliston toiminnan vuorovaikutuksen uusia mekanismeja, mikä on korvaamatonta kehitettäessä viime kädessä uusia terapeuttisia välineitä kroonisen ummetuksen hoitoon. joka sallii rajoittamattoman käytön, levittämisen ja jäljentämisen missä tahansa välineessä edellyttäen, että alkuperäistä tekijää (alkuperäisiä tekijöitä) ja lähdettä mainitaan asianmukaisella tavalla, annetaan linkki Creative Commons -lisenssiin ja ilmoitetaan, jos muutoksia on tehty.

**Tulos**

Suoliston mikrobisto ja krooninen ummetus

**Esimerkki 1.4879**

Äskettäinen Ebola-virustautiepidemia korosti, että terveydenhuollon työntekijät voivat käyttää henkilökohtaisia suojavarusteita väärin tällaisessa tilanteessa. Tarkoituksenamme oli verrata itse koettua pätevyyttä henkilökohtaisten suojainten käytössä ja objektiivista suorituskykyä sekä tunnistaa alhaisen vaatimustenmukaisuuden ja henkilökohtaisten suojainten väärinkäytön ennustavat tekijät. Menetelmät: Havainnointitutkimus yhdistettynä subjektiivisiin kyselylomakkeisiin toteutettiin bioterrorismin simulaatioharjoituksen aikana. Neljäkymmentäkaksi tarkkailijaa arvioi PPE:n käyttöä. Virheet kirjattiin ja luokiteltiin strukturoitua havainnointimallia käyttäen, ja ne korreloitiin subjektiivisten kyselylomakkeiden ja demografisten parametrien kanssa. Tulokset: Mukaan otettiin sata seitsemänkymmentäkahdeksan terveydenhuollon työntekijää yhteisön klinikoilta ja sairaaloista. Keskimääräinen itse koettu osaaminen oli korkea (6,1 pistettä 7:stä), keskimääräinen mukavuuden taso oli kohtalainen (4,0 pistettä 7:stä) ja keskimääräinen objektiivinen suorituskyky oli keskitasoa (9,5 pistettä 13:sta). Mukavuuden ja objektiivisen suorituskyvyn välillä ei ollut korrelaatiota. Itsearvioitu pätevyys korreloi pukemisen ja jatkuvan suorituksen kanssa PPE:n kanssa, mutta ei pukemisen kanssa. Klinikan henkilökunta suoriutui paremmin kuin sairaaloiden henkilökunta (40,3 % vs. 67,8 %, joilla oli 3 tai enemmän virheitä; P = .001). Demografisilla ominaisuuksilla ei ollut yhteyttä objektiiviseen tai itse arvioituun suoritukseen. Päätelmät: Itsearvioitu pätevyys on huono ennustaja asianmukaiselle PPE:n käytölle. Tulokset viittaavat huonoon tietoisuuteen PPE:n väärinkäytön mahdollisuudesta.

**Tulos**

Henkilökohtaisten suojavarusteiden itse koetun pätevyyden ja objektiivisen suorituskyvyn välinen yhteys: Havainnointitutkimus bioterrorismin simulaatioharjoituksen aikana.

**Esimerkki 1.4880**

Kasvien molekyylifarming on lupaava järjestelmä tärkeiden rekombinanttiproteiinien, kuten terapeuttisten vasta-aineiden, lääkkeiden, entsyymien, kasvutekijöiden ja rokotteiden tuottamiseen. Järjestelmä tarjoaa mielenkiintoisen vaihtoehdon proteiinien suoralle uuttamiselle sopimattomasta lähdemateriaalista ja tarjoaa samalla mahdollisuuden ratkaista tuoteturvallisuuteen ja lähteiden saatavuuteen liittyvät ongelmat. Monilla tekijöillä, kuten kasvin isäntäkasveilla, kiinnostavilla geeneillä, ekspressiovektorikaseteilla sekä uutto- ja puhdistustekniikoilla, on tärkeä rooli kasvien molekyylifarmingissa. Kasvilajit ovat biosynteesialustana ratkaiseva tekijä rekombinanttiproteiinien suurten saantojen saavuttamisessa kasvissa. Rekombinanttigeenin ja sen ilmentämisstrategian valinnalla on myös suuri merkitys rekombinanttiproteiinien suuren määrän varmistamisessa. Monia tutkimuksia on tehty rekombinanttiproteiinin ilmentymisen, kertymisen ja puhdistamisen parantamiseksi molekyylifarming-järjestelmistä. Uudelleenmuokatut vektorit ja ekspressiokasetit ovat myös keskeisiä välineitä geeniekspression tehostamisessa transkriptio- ja translaatiotasolla sekä proteiinien kertymisen, stabiilisuuden, pidättymisen ja kohdentumisen lisäämisessä tiettyihin organelleihin. Tässä katsauksessa kerrotaan kasvien molekyylifarmingin viimeaikaisista edistysaskelista ja strategioista ja keskitytään samalla kasvien isäntien valintaan ja joidenkin molekyylifarming-elementtien ja -lähestymistapojen rooliin: promoottorit, koodonien optimointi, signaalisekvenssit ja peptidit, joita käytetään alkuvaiheen suunnittelussa, puhdistuksessa ja jatkokäsittelyssä. A. Makhzoum

**Tulos**

Viimeaikaiset edistysaskeleet isäntäkasvien ja ilmentymiskasettien rakenteessa ja toiminnassa kasvien molekyylilääketieteessä.

**Esimerkki 1.4881**

Taustaa: PEDV on erittäin tehokas patogeeni, joka voi aiheuttaa vastasyntyneiden porsaiden kuoleman, mikä aiheuttaa suuria taloudellisia menetyksiä sikataloudessa. Tässä tutkimuksessa kehitettiin uusi monoklonaalisiin vasta-aineisiin (mAb) perustuva immunokromatografinen määritys (ICA) PEDV:n nopeaa havaitsemista varten. Tulokset: mAb:t valmistettiin käyttämällä PEDV-positiivisia hybridoomasoluja, jotka valittiin solupinnan fluoresenssi-immunosorbenttimäärityksen (CSFIA) avulla. Valmistettiin 14 mAb:tä Etelä-Kiinasta eristettyä PEDV-kantaa vastaan. Optimaalinen mAb 4A11 päällystettiin NC-kalvolle sieppausreagenssina ja mAb A11H7 yhdistettiin kultaisiin nanohiukkasiin (AuNPs) uuden ICA:n detektioreagenssina. Uutta ICA:ta käytettiin PEDV:n mittaamiseen fosfaattipuskurissa, joka sisälsi tween-20:tä. Tulokset osoittivat, että uuden ICA:n havaitsemisraja (LOD) oli 0,47 μg/ml (5,9 × 10 3 TCID 50 /ml) ja ICA:n linjan havaitsemisalue oli 0,625-10 μg/ml (7,8 × 10 3 -10 5 TCID 50 /ml). Spesifisyysanalyysin tulokset osoittivat, että tällä uudella ICA:lla ei ollut ristireaktiota muiden sikavirusten läsnä ollessa. ICA validoitiin myös PEDV:n osoittamiseksi sian ulostenäytteistä, ja sian ulosteesta aiheutui vain vähän häiriöitä. Sen tarkkuuden vertaamiseksi muihin perinteisiin osoitusmenetelmiin 27:ää Etelä-Kiinasta peräisin olevaa sian ulostenäytettä tutkittiin uudella ICA:lla, kaupallisilla liuskoilla ja RT-PCR:llä. Tulokset osoittivat, että uusi ICA oli vertailukelpoisempi RT-PCR:ään kuin kaupallinen testiliuska. Tässä tutkimuksessa kehitettiin uusi ICA, joka perustuu CSFIA:lla valmistettuihin mAbiin. Se oli herkkä, spesifinen ja nopea menetelmä, jota voitiin käyttää PEDV:n havaitsemiseen paikan päällä, ja se oli siten hyödyllinen PEDV:n diagnosoinnissa ja ehkäisyssä.

**Tulos**

Uusi immunokromatografinen määritys sikojen epidemiallisen ripuliviruksen havaitsemiseksi paikan päällä, joka perustuu solupinnan fluoresenssi-immunosorbenttimäärityksen avulla valmistettuihin monoklonaalisiin vasta-aineisiin.

**Esimerkki 1.4882**

Tiettyjen HRV-genotyyppien merkitystä ARTI-potilailla ei ole selvitetty hyvin. Tutkimukseen osallistui 147 aikuista vuodeosastohoitopotilasta, joilla oli yhteisperäinen keuhkokuume (CAP), ja 291 aikuista avohoitopotilasta, joilla oli ylempi ARTI (URTI). Hengitystiepatogeenit seulottiin PCR-määrityksillä. HRV:tä havaittiin 42 potilaalla, joista 35 oli lajia A, viisi lajia B ja kaksi lajia C. Genotyyppejä tunnistettiin 17, ja HRV-A21 oli korkein (9/42, 21,4 %). HRV-A21-positiivisia infektioita todettiin neljällä CAP-potilaalla ja viidellä URTI-potilaalla, joilla kaikilla ei ollut samanaikaisia infektioita. Tässä tutkimuksessa sekvensoitu HRV-A21-genomi sisälsi 12 uutta koodaavaa polymorfismia virusproteiinin (VP) 1, VP2 EF-silmukan, VP3-nupin ja 3D-alueilla. Tässä tutkimuksessa saatuja HRV-A21-viruksen infektioita ei voitu neutraloida HRV-A21-prototyyppikannan (VR-1131) antiseerumilla, mikä osoittaa huomattavaa antigeenistä vaihtelua. Metagenominen analyysi osoitti, että HRV-A21-lukemat olivat hallitsevia niiden kolmen HRV-A21-positiivisen potilaan, joilla oli vaikea CAP, bronkoalveolaarihuuhtelunesteessä, joista kaksi kuoli. Tuloksemme korostavat HRV-A21-genotyypin odottamatonta infektiota klinikassa, mikä osoittaa, että HRV:iden tarkka genotyypitys ja seuranta ovat välttämättömiä ARTI-tautien kliinisen hoidon parantamiseksi.

**Tulos**

Ihmisen rinoviruksen genotyypin määritys aikuispotilailla, joilla on akuutti hengitystieinfektio, osoitti genotyypin A21 hallitsevan infektioita. OPEN

**Esimerkki 1.4883**

CD8+-sytotoksiset T-lymfosyytit (CTL) muodostavat suuren osan immuunivasteista vieraita ja omia antigeenejä vastaan. CTL tunnistaa luokan I päähistokompatibiliteettikompleksin molekyylit, jotka ovat kompleksoituneet sytosoliproteiineista peräisin oleviin 8-10 jäännöspitoisiin peptideihin. Jotta voitaisiin ymmärtää CTL-vasteita näihin antigeeneihin ja manipuloida CTL-vasteita optimaalisesti, on tarpeen tunnistaa erityiset peptidit, jotka CTL tunnistaa. Tähän tarkoitukseen nykyisin käytettävillä menetelmillä on merkittäviä haittoja. Kuvaamme plasmiditransfektiomenetelmän, joka johtaa merkittävään lyysiin histokompatibeleista kohdesoluista. Influenssavirus-spesifiset CTL:t lysoivat spesifisesti kohdesoluja, jotka oli transfektoitu plasmideilla, jotka sisälsivät cDNA:ita, jotka koodasivat geenituotteita koko pituudeltaan, pätkiä, jotka sisälsivät alueen, joka koodaa CTL:n epitooppia, tai jopa kymmenen jäännöspeptidiä. Tämä vähentää huomattavasti aikaa ja vaivaa, joita tarvitaan CTL-epitooppeja sisältävien geenien ja geenipätkien määrittelyyn.

**Tulos**

Ohimenevä transfektiojärjestelmä biosyntetisoitujen proteiinien tunnistamiseksi, jotka on prosessoitu ja esitetty luokan I MHC-rajoitteisille T-lymfosyyteille.

**Esimerkki 1.4884**

Taudinaiheuttajien resistenssi ja kehityskustannukset ovat suuria haasteita nykyisissä viruslääkehoitomenetelmissä. RNA-synteesin ja käänteisen transkription suuri virhetaso antaa genomille plastisuuden, mikä mahdollistaa RNA-virusten huomattavan mukautumiskyvyn viruslääkkeisiin. Tähän ominaisuuteen liittyy kuitenkin perustavanlaatuisia rajoitteita, kuten rajoituksia käytettävissä olevan tiedon määrälle, jonka avulla voidaan manipuloida monimutkaisia isäntiä tukemaan viruksen replikaatiota. Näin ollen RNA-virukset käyttävät erilaisia keinoja saadakseen mahdollisimman suuren hyödyn informaationsa rajallisesta genomista, jota voidaan vastaavasti hyödyntää tehokkaissa isäntäkohtaisissa hoidoissa. Isäntäkeskeiset lähestymistavat ovat yhä helpommin toteutettavissa, koska bioaktiivisten yhdisteiden saatavuus on lisääntynyt ja viimeaikaiset edistysaskeleet immunoterapiassa ja täsmälääketieteessä, erityisesti genomin muokkaus, kohdennetut toimitusmenetelmät ja RNAi. Yksi näiden innovaatioiden liikkeellepaneva voima on puolestaan yhä yksityiskohtaisempi ymmärrys evolutiivisesti moninaisista isäntä-virusten vuorovaikutussuhteista, mikä on kehittyvän alan, uusvirologian, keskeinen huolenaihe. Tässä katsauksessa tarkastellaan bioteknisiä ratkaisuja tauteihin ja muihin aikamme kestävyysongelmiin, joissa hyödynnetään RNA- ja DNA-virusten ominaisuuksia, jotka ovat kehittyneet niiden ja niiden isäntien yhteisevoluutiossa.

**Tulos**

Isännän ja viruksen välisen evoluution hyödyntäminen viruslääkkeissä ja immunoterapiassa

**Esimerkki 1.4885**

Desinfektiohuone on keskeinen osa kaikkia toimintoja, ja se on monitoimihuone. Täällä hoidetaan ja poistetaan kaikki epäpuhtaudet ja orgaaniset aineet. Saastuneet tekstiilit lajitellaan ja tavallinen jäte erotetaan tartuntavaarallisesta jätteestä. Käytetyt ruiskut ja muu pisto-/leikkausjäte, lasi jne. kerätään vaarallisena jätteenä. Käytetyt pyörätuolit ja muut tärkeät potilaan apuvälineet pestään yleensä täällä. Sänkyastia, virtsapullot jne. desinfioidaan dekontaminaattorissa. Huoneessa on paljon likaa ja mikrobiperäisiä aineita, jossa henkilökunta voi suorittaa monia tilaa vaativia tehtäviä. Tarvitaan suuri ja tehokas tila, jossa on hyvä erottelu puhtaiden ja epäpuhtaiden työtehtävien välillä, hyvä ilmanvaihto ja alipaineilmanvaihto sekä hyvät puhdistus- ja desinfiointimenetelmät. Seuraavassa luvussa keskitytään desinfektiohuoneen pinta-alaan ja varustukseen, jotta vältetään infektioiden leviäminen potilaiden, henkilökunnan ja ympäristön välillä.

**Tulos**

78 Desinfiointihuone: Desinfektiohuone - Jätehuone - Käytetyt välineet - Dekontaminaattori - Instrumenttien pesukone - Vuodevaatteet - Virtsapullot.

**Esimerkki 1.4886**

Todisteet siitä, että äskettäin tunnistettu koronavirus, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV) on vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) ensisijainen aiheuttaja, saatiin kokeellisesti tartunnan saaneilla cynomolgus-makakeilla (Macaca fascicularis) tehdyistä tutkimuksista. SARS-CoV-tartunnan saaneille makakeille kehittyi ihmisillä esiintyvään SARSiin verrattavissa oleva tauti; virus eristettiin uudelleen näistä eläimistä, ja ne kehittivät SARS-CoV-spesifisiä vasta-aineita. Tämä täydensi Kochin postulaattien, sellaisina kuin Rivers on niitä muuttanut virustautien osalta, täyttymistä SARS-CoV:n osalta SARSin aiheuttajana. Makakkimallin lisäksi SARS-CoV:lle kehitettiin myös fretti- ja kissamalli. Nämä eläinmallit mahdollistavat SARS-CoV-infektioiden vertailevan patogeneesitutkimuksen ja erilaisten interventiostrategioiden testaamisen. Ensimmäinen näistä tutkimuksista osoitti, että pegyloitu interferoni-␣, joka on ihmisille hyväksytty lääke, rajoittaa SARS-CoV:n lisääntymistä ja keuhkovaurioita kokeellisesti tartunnan saaneilla makakeilla. Lopuksi väitämme, että kun otetaan huomioon niiden sosioekonomisten muutosten maailmanlaajuinen luonne, jotka ovat altistaneet SARSin ja lintuinfluenssan esiintymiselle Kaakkois-Aasiassa, tällaiset muutokset merkitsevät sellaisen maailmanlaajuisen suuntauksen alkua, johon olemme huonosti valmistautuneet.

**Tulos**

SARSin etiologia: Kochin postulaatit täyttyvät

**Esimerkki 1.4887**

A B S T R A K T Koronavirukset (CoV) aiheuttavat ihmisille tavallisia vilustumisoireita, mutta ne ovat myös vastuussa viimeaikaisista vakavista akuuteista hengitystieoireyhtymistä (SARS) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymistä (MERS). Lupaava lähestymistapa ennaltaehkäisyyn ovat heikennetyt elävät rokotteet (LAV-rokotteet), joista osa kohdistuu kuoriproteiiniin (E-proteiiniin), joka on pieni kalvoproteiini, joka muodostaa ionikanavia. Valitettavasti SARS-CoV:n E:stä on edelleen vain vähän yksityiskohtaista rakennetietoa, ja muiden CoV:n E-proteiinien osalta sitä ei ole lainkaan. Tässä raportoimme SARS-CoV E -konstruktion rakennemallin LMPG-mikelleissä, joissa on ensimmäistä kertaa yksiselitteiset molekyylien väliset NOE:t. Detergenttiin sulautunutta aluetta vastaava malli on yhdenmukainen aiemmin saatujen suuntautumisrajoitusten kanssa, jotka on saatu lipidikaksoiskerroksissa ja in vivo pakenemismutaatioissa. C-terminaalinen domeeni on enimmäkseen α-helikaalinen, ja ekstramembraaniset intermolekulaariset NOE:t viittaavat vuorovaikutuksiin, jotka voivat vaikuttaa TM-kanavan konformaatioon.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen E-kanavan rakennemalli LMPG-mikelleissä

**Esimerkki 1.4888**

Taustaa: Houttuynia cordata Thunb. on Kiinassa ja muissa Aasian maissa tärkeä perinteinen lääkekasvi, jolla on suuri lääketieteellinen ja taloudellinen arvo. Saatavilla olevan genomitiedon puute on kuitenkin rajoittanut tätä lajia koskevaa tutkimusta. Niinpä suoritimme H. cordatan transkriptomisen sekvensoinnin suurella läpimenolla tuottaaksemme valtavan transkriptomisekvenssitietokannan geenien löytämistä ja molekyylimarkkereiden kehittämistä varten. Tärkeimmät tulokset: Illuminan pareittainen sekvensointitekniikka tuotti yli 56 miljoonaa sekvenssilukua H. cordata -lajin mRNA:sta. Tämän jälkeen suoritettu de novo -assemblaatio tuotti 63 954 unigeeniä, joista 39 982:lla (62,52 %) ja 26 122:lla (40,84 %) oli merkittävä samankaltaisuus NCBI:n nonredundanttiproteiinitietokannassa ja Swiss-Prot-tietokannassa olevien proteiinien kanssa (E-value ,10 25 ). Näistä annotoiduista unigeeneista 30 131 ja 15 363 unigeenia luokiteltiin geeniontologian luokkiin ja ortologisten ryhmien klustereihin. Lisäksi 24 434 (38,21 %) unigeeniä kartoitettiin 128 polulle KEGG-polkutietokannan avulla, ja 17 964 (44,93 %) unigeeniä osoitti BLASTx-analyysissä homologisuutta Vitis vinifera (Vitaceae) -geenien kanssa. Lisäksi 4 800 cDNA SSR:ää tunnistettiin mahdollisiksi molekyylimarkkereiksi. Viisikymmentä alukeparia valittiin satunnaisesti polymorfismin havaitsemiseksi 30 H. cordata -lajin näytteestä. 43 (86 %) tuotti odotetun kokoisia fragmentteja, mikä viittaa siihen, että unigeenit soveltuivat spesifiseen alukesuunnitteluun ja olivat korkealaatuisia, ja SSR-markkeria voitaisiin käyttää laajalti H. cordata -lajin merkkiaineavusteisessa valinnassa ja molekyylijalostuksessa tulevaisuudessa. Päätelmät: Tämä on ensimmäinen Illuminan parittaisen sekvensointiteknologian sovellus H. cordatan koko transkriptomin tutkimiseen ja RNA-seq-lukujen kokoamiseen ilman referenssigenomia. Näiden tietojen pitäisi auttaa tutkijoita, jotka tutkivat tämän lajin evoluutiota ja biologisia prosesseja. Kehitettyjä SSR-markkereita voidaan käyttää korkearesoluutioisten geneettisten linkityskarttojen rakentamiseen ja geenipohjaisiin assosiaatioanalyyseihin H. cordatassa. Tämä työ mahdollistaa tulevan funktionaalisen genomitutkimuksen ja tämän suvun erityisten aktiivisten ainesosien tutkimuksen.

**Tulos**

Houttuynia cordata Thunb. -lajin transkriptomianalyysi Illuminan parittaisella RNA-sekvensoinnilla ja SSR-merkkien löytämisellä.

**Esimerkki 1.4889**

Taustaa: Virustartuntataudit ovat vakava uhka ihmisten terveydelle. Reseptoreihin sitoutuminen on ensimmäinen askel virustartunnan leviämisessä isäntään. Jotta ihmisten virusperäisiä tartuntatauteja voitaisiin hoitaa tehokkaammin, on löydettävä piilossa olevat viruksen ja reseptorin väliset vuorovaikutussuhteet. Nykyiset laskennalliset menetelmät viruksen ja reseptorin vuorovaikutusten ennustamiseksi ovat kuitenkin rajalliset. Tulos: Tässä tutkimuksessa ehdotamme uutta laskennallista menetelmää (IILLS) virus-reseptorivuorovaikutusten ennustamiseksi, joka perustuu Initial Interaction scores -menetelmään naapureiden ja Laplacian regularisoidun pienimmän neliösumman algoritmin kautta. IILLS integroi tunnetut virus-reseptori-interaktiot ja reseptorien aminohapposekvenssit. Virusten samankaltaisuus lasketaan Gaussin vuorovaikutusprofiilin (GIP) ytimen avulla. Toisaalta laskemme myös reseptorien GIP:n samankaltaisuuden ja reseptorien sekvenssin samankaltaisuuden. Sitten sekvenssin samankaltaisuutta käytetään reseptorien lopullisena samankaltaisuutena ennustustulosten mukaan. Menetelmämme ennustuskyvyn arvioimiseksi käytetään 10-kertaista ristiinvalidointia (10CV) ja jätä yksi pois ristiinvalidointia (LOOCV). Vertaamme menetelmäämme myös kolmeen muuhun kilpailevaan menetelmään (BRWH, LapRLS, CMF). Kokeiden tulokset osoittavat, että IILLS saavuttaa AUC-arvot 0,8675 ja 0,9061 10-kertaisella ristiinvalidoinnilla ja jätä yksi pois ristiinvalidoinnilla (LOOCV), mikä osoittaa, että IILLS on parempi kuin kilpailevat menetelmät. Lisäksi tapaustutkimukset osoittavat edelleen, että IILLS-menetelmä on tehokas viruksen ja reseptorin vuorovaikutuksen ennustamisessa.

**Tulos**

IILLS: virusten ja reseptorien vuorovaikutusten ennustaminen samankaltaisuuden ja puolivalvotun oppimisen perusteella.

**Esimerkki 1.4890**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida humoraalisen ja soluvälitteisen immuniteetin suojavaikutusta kalkkunan koronaviruksen (TCV) tartuttamiin kalkkunoihin. Kaksi koetta tehtiin kahdella erillisellä kalkkunanpoikasten kuoriutumisella. Kalkkunoita immunosuppressoitiin kokeellisesti syklosporiini A:lla (CsA) tai syklofosfamidilla (CY) ja ne infektoitiin TCV:llä. Ennen infektiota CsA-hoito tukahdutti selektiivisesti T-solujen aktiivisuutta, mikä ilmeni 2±3-kertaisesti vähentyneinä p , 0:1 lymfosyyttien proliferaatiovasteina T-solujen mitogeenille, konkanavaliini A:lle (Con A). CY-hoito aiheutti pääasiassa B-solujen de®cienssin, mikä ilmeni vasta-ainevasteiden merkitsevänä vähenemisenä p , 0:05 lampaan erytrosyyttien vasta-ainevasteissa 7 päivää injektion jälkeen. CY:llä käsiteltyjen kalkkunoiden painonnousu oli merkitsevästi pienempi p , 0:05 kuin käsittelemättömien kalkkunoiden painonnousu 9 päivää tartunnan jälkeen (PI). CY:llä hoidetuilla kalkkunoilla oli 1 ± 2 kertaa korkeammat TCV:n antigeenien immuno¯uoresenssivasta-ainemäärityksen (IFA) p , 0:05 pisteet suolistossa kuin käsittelemättömillä kalkkunoilla 9 tai 14 päivän jälkeen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että humoraalinen immuniteetti TCV-infektiota vastaan voi olla tärkeä kalkkunoilla. q q

**Tulos**

Immunosuppression vaikutus kalkkunanpoikasten suojaavaan immuniteettiin kalkkunan koronaviruksen aiheuttamaa infektiota vastaan.

**Esimerkki 1.4891**

Tavoite: Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää lasten CAP:n etiologia ja esiintyvyys Pekingissä käyttämällä reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiotekniikkaa (PCR). Menetelmät: Helmikuun 15. päivän 2011 ja tammikuun 18. päivän 2012 välisenä aikana Pekingin lastensairaalassa rekisteröitiin 371 CAP-potilasta. Trakeaalisista aspiraattinäytteistä havaittiin kuusitoista hengitystievirusta ja kaksi bakteeria kaupallisesti saatavilla olevilla multiplex-reaaliaikaisilla käänteistranskriptio- PCR-pakkauksilla (RT-PCR). Tulokset: Yksi viruspatogeeni havaittiin 35,3 prosentilla potilaista, useita viruksia 11,6 prosentilla ja viruksen ja bakteerin yhteisinfektio 17,8 prosentilla. Sitä vastoin vain 6,5 prosentilla potilaista oli yksi bakteeripatogeeni ja 2,2 prosentilla useita bakteereita. Etiologinen aiheuttaja oli tuntematon 26,7 prosentilla potilaista. Yleisimmät virukset olivat hengitystieinfektiovirus (RSV) (43,9 %), rinovirus (14,8 %), parainfluenssavirus (9,4 %) ja adenovirus (8,6 %). Alle kolmevuotiailla potilailla RSV (44,6 %), rinovirus (12,8 %) ja Streptococcus pneumoniae (9,9 %) olivat yleisimmät taudinaiheuttajat. 3e7-vuotiailla lapsilla S. pneumoniae (38,9 %), RSV (30,6 %), Haemophilus influenzae (19,4 %) ja adenovirus (19,4 %) olivat yleisimpiä. Yli seitsemänvuotiailla lapsilla RSV (47,3 %), S. pneumoniae (41,9 %) ja rinovirus (21,5 %) olivat yleisimpiä infektioita. Päätelmät: Viruspatogeenit, erityisesti RSV, aiheuttivat suurimman osan lapsipotilaiden CAP-infektioista. Sekä S. pneumoniae että H. influenzae olivat kuitenkin merkittäviä taudin aiheuttajia. Kaupallisesti saatavilla oleva multipleksoiva reaaliaikainen PCR mahdollisti etiologisen tekijän nopean osoittamisen.

**Tulos**

Hengitysteiden virus- ja bakteeripatogeenien, jotka aiheuttavat lasten keuhkokuumetta Pekingissä, toteaminen reaaliaikaisella PCR-NC-ND-lisenssillä (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). Tuotanto ja isännöinti: Elsevier KeAi ScienceDirectin puolesta.

**Esimerkki 1.4892**

Influenssakeskus Kansanterveyden neuvontapuhelin Kehittyvien tautien s u m m a r i a Tavoite: Arvioida Länsi-Midlandsin influenssakeskuksessa (FRC) influenssa A(H1N1)pdm09:n hillitsemisvaiheen aikana työskennelleen henkilöstön operatiivista kokemusta ja tietämystä käyttämällä verkossa olevaa itse täytettävää kyselylomaketta. Kyselylomakkeessa oli osioita, jotka liittyivät vastaajien kokemukseen FRC:stä, tietämykseen influenssa A(H1N1)pdm09:stä ja influenssan hillitsemisvaiheesta. Tulokset: Tutkimuksen vastausprosentti oli 51 prosenttia (89/176). Vastaajista 59 prosenttia oli naisia, 64 prosenttia valkoihoisia, 55 prosenttia kliinikkoja, 46 prosenttia 25-44-vuotiaita, ja 67 prosentilla ei ollut aiempaa kokemusta puhelinkeskuksesta. Merkittävä osa (P < 0,001) vastaajista uskoi, että FRC oli vaikuttanut myönteisesti kansanterveyden hallintaan eristämisvaiheessa. Lähes kaikki vastaajat ilmoittivat tuntevansa termit "influenssapandemia" tai "influenssapandemia" (99 %), ymmärtävänsä hillitsemisvaiheen tavoitteen (90 %) ja tietävänsä viruksen aiheuttaman sairauden vakavuuden (97 %). Erityistietämys puuttui kuitenkin useista kansanterveystoimista, ja kliinikkojen ja muiden kuin kliinikkojen yleistietämys oli samankaltainen. Päätelmät: Tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa raportoidaan FRC:n henkilökunnan ominaisuuksista influenssa A(H1N1)pdm09 -pandemian hillitsemisvaiheessa. Vaikka henkilökunnan arvio West Midlandsin FRC:stä oli kaiken kaikkiaan erittäin myönteinen, havaittiin useita tietämyspuutteita. Tämä tutkimus tarjoaa arvokasta tietoa, joka voi edistää valmiussuunnittelua.

**Tulos**

Influenssakeskusten henkilökunnan ominaispiirteet West Midlandsissa

**Esimerkki 1.4893**

Tautien leviämisen heterogeenisuus on laajalle levinnyttä, ja jos sitä ei oteta huomioon, se voi aiheuttaa ennalta arvaamattomia tartuntatautipesäkkeitä. Tästä huolimatta ei tiedetä tarkkaan, miten 13 eri isäntäominaisuuksien vaihtelun lähteet aiheuttavat taudin leviämisen heterogeenisuutta. 14 Tämä on kuitenkin huonosti ymmärretty. Tässä tutkimuksessa selvitimme taudinaiheuttajien 15 siirtymisen vaihtelun lähteitä käyttämällä Drosophila melanogasteria ja Drosophila C -virusta isäntä-patogeeni 16 -mallijärjestelmänä. Havaitsimme, että tartunnan saaneen elinikään, viruksen kasvuun, viruksen irtoamiseen ja viruskuormaan 17 kuoleman hetkellä vaikuttivat merkittävästi kärpäsen geneettinen tausta, sukupuoli ja naaraspuolinen 18 parittelutilanne. Ymmärtääksemme, miten vaihtelu kussakin näistä ominaisuuksista voi aiheuttaa heterogeenisuutta 19 taudin leviämisessä, arvioimme yksilöllisen leviämispotentiaalin yhdistämällä 20 viruksen irtoamista ja elinikää koskevat tiedot aiemmin kerättyjen sosiaalista 21 kokoontumista koskevien tietojen kanssa. Havaitsimme, että noin 15 prosenttia yksilöiden välisestä heterogeenisyydestä taudin 22 leviämisessä selittyi geneettisen ja sukupuolispesifisen 23 vaihtelun välisellä merkittävällä vuorovaikutuksella. Kuvasimme myös, kuinka paljon geneettinen tausta ja sukupuoli voivat selittää vaihtelua viruskuormituksessa, viruksen irtoamisessa ja 24 tartunnan jälkeisessä eliniässä. 25 Tautien leviämisen yksilöllisen vaihtelun määräävistä tekijöistä näillä 26 isännän vaihtelun lähteillä on vaihteleva merkitys, ja geneettisellä taustalla on yleensä 27 suurin merkitys. Tuloksemme korostavat, että taudin siirtymistä yksilötasolla tutkittaessa on tärkeää luonnehtia useiden isännän ominaisuuksien 28 vaihtelulähteitä. 29 30

**Tulos**

Geneettisen ja sukupuolispesifisen isännän heterogeenisuuden selvittäminen taudinaiheuttajan siirtymisessä 1 potentiaali 2 3 4

**Esimerkki 1.4894**

Alankomaissa merkittävä osa epidemian tai pandemian varalta tehtävää valmiussuunnittelua on keskeisten julkisten palvelujen ylläpitäminen, esimerkiksi poliisin, palolaitosten, armeijan henkilöstön ja terveydenhuollon työntekijöiden toimesta. Esitämme arvioita terveydenhuoltohenkilöstön huipputarpeesta, otamme huomioon terveydenhuoltohenkilöstön poissaolot ja käytämme julkaistujen epidemiologisten mallien arvioita influenssapandemian odotettavissa olevasta kehityksestä suhteessa vaikutukseen terveydenhuollon laitosten ja tehohoitoyksiköiden huippukapasiteettiin. Arvioimme eri julkaistujen skenaarioiden avulla niiden vaikutusta terveydenhuoltohenkilöstön saatavuuden lisäämiseen pandemian aikana. Osoitamme, että jopa pandemian huipun aikana kaikki sairaalahoitoa ja teho-osastohoitoa tarvitsevat potilaat, myös ne, joilla on muita kuin influenssaan liittyviä sairauksia, voidaan ottaa vastaan. Tämän tiukan tehtävänjaon kannalta selkeä hierarkkinen johtaminen, yksiselitteinen viestintä ja kurinalaisuus ovat välttämättömiä, ja suosittelemme, että muille kuin teho-osastolla työskenteleville terveydenhuollon työntekijöille tiedotetaan ja heidät koulutetaan teho-osastolla suoritettavia tehtäviä varten. Alankomaissa suuri osa valmiussuunnittelusta epidemian tai pandemian, esimerkiksi lintuinfluenssa A:n, varalta koostuu poliisin, palolaitosten, armeijan henkilöstön ja terveydenhuollon työntekijöiden tarjoamien keskeisten palvelujen ylläpitämisestä. Vaikka tehokas rokote lintuinfluenssaa (H5N1) vastaan olisikin saatavilla (1), pandemiaan valmistautuminen on silti elintärkeää, jotta akuuttihoitopotilaiden ja influenssan kaltaista sairautta sairastavien optimaalinen hoito voidaan säilyttää. Terveydenhuoltohenkilöstön liialliseen työtaakkaan varautuminen on entistäkin tärkeämpää, kun erittäin patogeenisiä lintuinfluenssakantoja ilmaantuu. Esitämme mallin, jolla osoitetaan, miten terveydenhuoltohenkilöstön lisääntynyt kysyntä vaikuttaa sairaalahoitopotilaiden määrän lisääntymiseen. Otamme huomioon ajatuksen, että hoitohenkilökunnan määrä vähenee lisääntyneiden poissaolojen vuoksi, mikä puolestaan vaikuttaa tehohoitopaikkojen ja mekaanisen ventilaatiokapasiteetin käyttöön. Esitämme skenaarioita, jotka auttavat lisäämään tilapäisesti tehohoitoyksikön (ICU) ympäristössä työskentelevien HCW:iden työvoimaa käyttämällä erilaisia additiivisia strategioita. Koska tehohoidon resurssien kapasiteetti on yleensä rajallinen (2), tutkimme, millaista koulutusta ja valmistautumista HCW:t ja eri tasojen johtajat tarvitsevat kohtaamaan influenssapandemian aiheuttamat haasteet. Menetelmät Groningenin yliopistollinen sairaala (UMCG) on korkea-asteen yliopistollinen sairaala, joka kattaa ≈12 % Alankomaiden koko väestöstä ja ≈30 % Alankomaiden kokonaispinta-alasta. Alankomaiden lainsäädännön mukaan UMCG:llä on alueella hallitseva rooli terveydenhuollon valmiuksien järjestämisessä ja koordinoinnissa katastrofin, kuten lintuinfluenssapandemian, aikana. Alueellisten ja kunnallisten terveysviranomaisten, yleislääkäreiden sekä kaikkien Alankomaiden pohjoisen alueen 15 sairaalan lääketieteellisten ja johtotehtävissä toimivien edustajien kanssa järjestettiin koulutusta influenssapandemiaa varten. Näillä kursseilla korostettiin yhteistyön, tiedonvaihdon ja viestinnän tehostamisen tarvetta. Osa tätä koulutusta oli epidemiologisen mallin kehittäminen pandemian alueellisten vaikutusten ja mahdollisten valmistelujen laajuuden arvioimiseksi (3 ) sekä johdon että lääketieteen tasolla. Käytimme FluSurge 2.0 -ohjelmaa (4) ja yhden kirjoittajan kehittämää Excel-tietokonemallia (Microsoft, Redmond, WA, USA), jolla laskettiin influenssan vaikutukset.

**Tulos**

Influenssapandemia ja liiallinen tehohoidon työmäärä

**Esimerkki 1.4895**

Ihmisen koronavirukset (HCoV:t) liittyvät moniin lasten kliinisiin oireisiin, mutta niiden merkitys tautien synnyssä on edelleen epävarma. Prospektiivisen tutkimuksemme tavoitteena oli tutkia HCoV:iden yhteyksiä erilaisiin kliinisiin oireisiin sairaalahoitoon otetuilla enintään 6-vuotiailla lapsilla. Tutkimukseen otettiin mukaan lapset, jotka joutuivat sairaalaan akuutin bronkioliitin (AB), akuutin gastroenteriitin (AGE) tai kuumeisten kohtausten (FS) vuoksi, sekä lapset, jotka otettiin sairaalaan elektiivisten kirurgisten toimenpiteiden vuoksi (terveet kontrollit). AB-, AGE- ja FS-potilailta otettiin nenä-nielunäytteenäyte ja verinäyte sairaalaan tullessa ja seurantakäynnillä 14 päivää myöhemmin, kun taas AGE:tä sairastavilta lapsilta otettiin myös ulostenäyte sairaalaan tullessa; terveiltä kontrolleilta otettiin nenä-nielunäytteenäyte ja ulostenäyte sairaalaan tullessa. HCoV:n osoittamiseksi näytteistä käytettiin polymeraasi 1b -geenin monistamista. HCoV-positiivisista näytteistä tutkittiin myös useita muita viruksia. HCoV:tä havaittiin useimmin lapsilla, joilla oli FS (19/192, 9,9 %, 95 % CI: 6-15 %), ja seuraavaksi eniten lapsilla, joilla oli AGE (19/218, 8,7 %, 95 % CI: 5,3-13,3 %) ja AB (20/308, 6,5 %, 95 % CI: 4,0-9,8 %). Muiden virusten esiintyminen oli yleinen löydös, ja se oli yleisintä AB-tautia sairastavien lasten ryhmässä (19/20, 95 %, 95 % CI: 75,1-99,8 %), seuraavina FS (10/19, 52,6 %, 95 % CI: 28,9-75,6 %) ja AGE (7/19, 36,8 %, 95 % CI: 16,3-61,6 %). Terveissä kontrollilapsissa HCoV:tä havaittiin 3/156 (1,9 %, 95 % CI: 0,4-5,5 %) NP-näytteessä ja 1/150 (0,7 %, 95 % CI: 0,02-3,3 %) ulostenäytteessä. Näyttää siltä, että HCoV:n etiologinen merkitys on todennäköisin FS-tautia sairastavilla lapsilla, koska heillä oli suurempi osuus positiivisia HCoV-tuloksia kuin AB- ja AGE-potilailla, ja heillä oli korkein viruskuormitus; muiden virusten samanaikainen havaitseminen oli kuitenkin 52,6 %.

**Tulos**

Ihmisen koronavirusten merkitys akuutin bronkioliitin, akuutin gastroenteriitin ja kuumeisten kohtausten vuoksi sairaalahoitoon otetuilla lapsilla: 2-vuotinen prospektiivinen tutkimus

**Esimerkki 1.4896**

Koronavirusten pääproteaasilla ja enterovirusten 3C-proteaasilla on samankaltainen aktiivisen alueen arkkitehtuuri ja ainutlaatuinen vaatimus glutamiinista substraatin P1-asemassa. Ainutlaatuisen spesifisyytensä ja olennaisen roolinsa viruksen polyproteiinien prosessoinnissa vuoksi nämä proteaasit ovat sopivia kohteita viruslääkkeiden kehittämiseksi. Saadaksemme lähes ekvipotentteja, laajakirjoisia viruslääkkeitä alfa-, beta- ja enteroviruksia vastaan pyrimme suunnittelemaan rakenteeseen perustuen peptidomimeettisiä α-ketoamideja pää- ja 3C-proteaasien estäjiksi. Osana tätä tutkimusta määritettiin kuusi proteaasi-inhibiittorikompleksin kiderakennetta. Syntetisoituja yhdisteitä testattiin rekombinanttiproteaaseja vastaan sekä virusreplikoneissa ja virusinfektoituneissa soluviljelmissä; useimmat niistä eivät olleet solutoksisia. αketoamidien P2-substituentin optimointi osoittautui ratkaisevan tärkeäksi, jotta saavutettiin lähes ekvipotenttinen teho kolmea virussukua vastaan. Parhaat lähes ekvipotentit inhibiittorit, 11u (P2 = syklopentyylimetyyli) ja 11r (P2 = sykloheksyylimetyyli), osoittivat matalia mikromolaarisia EC 50 -arvoja enteroviruksia, alfakoronaviruksia ja betakoronaviruksia vastaan soluviljelmissä. Huh7-soluissa 11r:llä on kolminumeroinen pikomolaarinen aktiivisuus Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusta vastaan.

**Tulos**

α-ketoamidit laajakirjoisina koronaviruksen ja enteroviruksen replikaation estäjinä: Rakenteeseen perustuva suunnittelu, synteesi ja aktiivisuuden arviointi: rakennepohjainen suunnittelu, synteesi ja aktiivisuuden arviointi

**Esimerkki 1.4897**

Taustaa: Hallitusten on otettava huomioon seuraavat väestöä koskevat tekijät: väestön tietämys epidemioista, epidemioiden aiheuttamat pelot ja psykologiset reaktiot, hallituksen toimenpiteiden noudattamisen taso ja yhteisöjen luotetut tietolähteet. Tällaisia tutkimuksia Ranskan väestöstä tehdään kuitenkin harvoin. Rhône-Alpesin alueella (Kaakkois-Ranskassa) asuvien 600 henkilön edustavassa otoksessa tehtiin vuonna 2006 poikkileikkaustutkimus, jossa tutkittiin itse ilmoitettuja tietoja tartuntataudeista ja epidemioiden aiheuttamasta ahdistuksesta erityisesti lintuinfluenssan osalta. Lisäksi kerättiin tietoja reaktioista mahdollisiin uusiin epidemioihin ja luottamuksesta eri tietolähteisiin. Vastaajat olivat parhaiten perillä aidsista, ja seuraavaksi eniten lintuinfluenssasta. Kaiken kaikkiaan 75 prosentilla vastaajista oli riittävät tiedot lintuinfluenssasta. Prosenttiosuus oli vielä korkeampi (88 %) Ainin alueen asukkaiden keskuudessa, jossa oli aiemmin raportoitu lintuinfluenssaepidemiasta. Kuitenkin 39 prosenttia vastaajista oli huolissaan tästä taudista. Kaikkiaan 20 prosenttia vastaajista, joilla oli tietoa lintuinfluenssasta, ilmoitti muuttaneensa käyttäytymistään epitsootian aikana. Epidemiaa piti todellisena uhkana 27 prosenttia vastaajista. Erittäin tarttuvan taudinpurkauksen sattuessa suurin osa vastaajista ilmoitti noudattavansa viranomaisten antamia ohjeita. Tutkimusväestö ilmaisi suurta luottamusta lääkäreihin ja tutkijoihin, mutta suhtautui hyvin varauksellisesti poliitikkoihin, kansanedustajiin ja tiedotusvälineisiin.

**Tulos**

Epidemiaan liittyvän ahdistuksen havaitseminen Ranskan väestössä: poikkileikkaustutkimus Rhône-Alpesin alueella.

**Esimerkki 1.4898**

Koronavirukset ovat kuorellisia positiivisjuosteisia RNA-viruksia, jotka lisääntyvät sytoplasmassa. Jotta ne voivat kuljettaa nukleokapsidinsa isäntäsoluun, ne turvautuvat kuorensa sulautumiseen isäntäsolukalvoon. Piikkiglykoproteiini (S) välittää viruksen sisäänpääsyä ja on ensisijainen solutropismin ja patogeneesin määrittäjä. Se luokitellaan luokan I fuusioproteiiniksi, ja se on vastuussa sitoutumisesta isäntäsolun reseptoriin sekä isännän ja viruksen kalvojen fuusion välittämisestä - prosessi, jota ohjaavat S-proteiinin suuret konformaatiomuutokset. Tässä katsauksessa käsitellään koronavirusten soluttautumismekanismeja keskittyen koronavirusten käyttämiin erilaisiin laukaiseviin tekijöihin S-proteiinin konformaatiomuutoksen käynnistämiseksi: reseptorin sitoutuminen, matalan pH:n altistuminen ja proteolyyttinen aktivoituminen. Lisäksi korostetaan koronavirusten S-proteiinien ja muiden luokan I virusten fuusioproteiinien yhteisiä piirteitä sekä erityispiirteitä, jotka antavat koronaviruksille erilaiset trooppisuus-, patogeenisuus- ja isännän ja lajien väliset siirto-ominaisuudet.

**Tulos**

Viruksen piikkiproteiinin välittämän koronaviruksen soluun pääsyn mekanismit

**Esimerkki 1.4899**

On kuvattu monenlaisten bakteerien, virusten, sienten ja loisten aiheuttamia laboratoriossa saatuja infektioita. Vaikka altistumisen jälkeisen infektion tarkka riski on edelleen huonosti määritelty, laboratorioinfektioita koskevat tutkimukset viittaavat siihen, että Brucella-lajit, Shigella-lajit, Salmonella-lajit, Mycobacterium tuberculosis ja Neisseria meningitidis ovat yleisimpiä aiheuttajia. Sairasta laboratoriotyöntekijää hoitavien lääkäreiden on otettava huomioon ammattiteitse saadun infektion todennäköisyys neuvoessaan altistuneille laboratoriotyöntekijöille altistumisen jälkeistä ennaltaehkäisyä. Lisäksi lääkäreiden olisi oltava tietoisia siitä, että on tärkeää ilmoittaa laboratorioon, jos epäillään tartuntaa korkean riskin aiheuttajan kanssa.

**Tulos**

Laboratoriossa saadut infektiot

**Esimerkki 1.4900**

Tämä ohje on laadittu osana Korean tautien torjunta- ja ehkäisykeskusten vuonna 2016 toteuttamaa Policy Research Servicing Project -hanketta. Tämän ohjeen laatimisessa käytettiin monitieteistä lähestymistapaa, jonka tarkoituksena on antaa käytännön tietoa akuuttia ylähengitystieinfektiota sairastavien aikuisten diagnosoinnista ja hoidosta ja jonka perimmäisenä tavoitteena on edistää antibioottien asianmukaista käyttöä. Tämän ohjeen laatiminen perustui systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen ja uusimpien tutkimustulosten analyysiin näyttöön perustuvan käytännön helpottamiseksi, ja siinä keskityttiin avainkysymyksiin, joiden avulla kliinikot voivat saada ratkaisuja kliinisiin kysymyksiin, joita voi ilmetä potilaan hoidon aikana. Tämä ohje kattaa pääasiassa aiheet, jotka koskevat antibiootti-indikaatioiden arviointia ja antibioottien asianmukaista valintaa aikuispotilaille, joilla on akuutti nielurisatulehdus tai akuutti poskiontelotulehdus.

**Tulos**

Infektio ja kemoterapia 성인 급성 상기도 감염 항생제 사용지침 권고안

**Esimerkki 1.4901**

Kolmen laboratoriokannan, elävän heikennetyn rokoteviruksen ja 18 hevoseläinten arteriittiviruksen (EAV) kenttäisolaatin (Euroopasta ja Pohjois-Amerikasta) avoin lukukehys 2 (ORF2) sekvensoitiin. EAV:n ORF2 koodaa Gs-proteiinia, joka ilmentyy runsaasti infektoituneissa soluissa mutta muodostaa alle 2 prosenttia virionin proteiinimassasta. ORF2:n vaihtelu i'solaattien välillä helpotti fylogeneettistä analyysia, joka suurelta osin vahvisti aikaisemman tutkimuksen tulokset, jotka perustuivat samojen EAV-isolaattien ORF5:n sekvenssieroihin, vaikka ORF2:n (Gs) ja ORF5:n (GL) koodaamat proteiinit altistuivat mahdollisesti erilaisille valikoiville paineille in vivo. Tiedot osoittavat, että G s -proteiini on hyvin konservoitunut eri isolaattien välillä, huomattavasti enemmän kuin GL-proteiini, mikä on johdonmukaista Gs-proteiinin tärkeän roolin kanssa viruksen replikaatiossa.

**Tulos**

Hevosen arteriittiviruksen kenttäisolaattien ja -kantojen geneettisen variaation laboratorio avoimessa lukuliekissä 2.

**Esimerkki 1.4902**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on yksi suurimmista uhkista terveydenhuoltojärjestelmille joissakin maissa, erityisesti Arabian niemimaalla. MERS-CoV:tä pidetään ihanteellisena esimerkkinä One Health -konseptista. Tämä johtuu siitä, että eläimillä, erityisesti dromedaarikameleilla, on tärkeä rooli viruksen leviämisessä ja kestävyydessä, ja virus voi tarttua tartunnan saaneiden potilaiden aerosolien välityksellä ympäristöön. MERS-CoV:n alkuperästä joko lepakoista tai muista tuntemattomista säiliöistä käydään kuitenkin jonkin verran keskustelua. Dromedaarikameli on toistaiseksi ainoa tunnistettu eläinreservoari. Näillä eläimillä on tärkeä rooli viruksen ylläpitämisessä tietyissä yhteisöissä, ja ne voivat toimia viruksen levittäjinä erittämällä sitä ruumiinnesteisiinsä, erityisesti nenä- ja peräsuolieritteisiin. MERS-CoV:tä on havaittu tartunnan saaneiden kameleiden nenän ja peräsuolen eritteissä, ja tämän alkuperän MERS-CoV:llä on täysi kyky infektoida ihmisen hengitysteiden epiteeliä sekä in vitro- että in vivo -malleissa. Muut todisteet vahvistavat MERS-CoV:n suoran siirtymisen kameleista ihmisiin, vaikka kamelien lihan ja maitotuotteiden merkitystä ei ole vielä tutkittu perusteellisesti. Ihmisten välinen tartunta on hyvin dokumentoitu kosketuksen kautta aktiivisen tartunnan saaneen potilaan tai joidenkin hiljaisesti tartunnan saaneiden henkilöiden kanssa. Lisäksi on olemassa joitakin merkittäviä riskitekijöitä, jotka liittyvät läheisessä kontaktissa positiivisen MERS-CoV-potilaan kanssa oleviin henkilöihin, kuten nukkuminen samassa potilashuoneessa, potilasjätteiden (virtsan, ulosteiden ja yskösten) poistaminen ja indeksitapauksen hengitystie-eritteiden koskettaminen. Perheryhmien sisällä on raportoitu taudinpurkauksia, joissa jotkut verisukulaispotilaat saivat tartunnan samassa talossa asuvien vaimojensa välityksellä, jotka eivät saaneet tartuntaa. Jotkin altistavat geneettiset tekijät suosivat MERS-CoV-infektiota joillakin potilailla, mikä on syytä tutkia lähitulevaisuudessa. Muiden liitännäissairauksien esiintyminen voi olla toinen tekijä. Kaiken kaikkiaan viruksen ja ihmisen/eläimen väliseen verkostoon liittyy monia tuntemattomia ja vahvistettuja näkökohtia. Tässä käsitellään viimeisimpiä edistysaskeleita tässä yhteydessä ja esitellään mahdollisia syitä MERS-CoV:n ilmaantumiseen ja pysyvyyteen tietyillä alueilla. MERS-CoV:n tarkan siirtymismekanismin tunnistaminen kameleista ihmisiin ja uusien reservuaarien etsiminen ovat ensisijaisen tärkeitä. Näin voidaan vähentää viruksen leviämistä ympäristöön ja siten vähentää ihmisten tartuntariskiä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus ja yhden terveyden käsite (One Health)

**Esimerkki 1.4903**

Ubikitiini (UB) on proteiinimodifioija, joka säätelee monia tärkeitä soluprosesseja. Proteiinien modifioinnin aloittamiseksi UB:llä E1-entsyymi aktivoi UB:n C-terminaalisen karboksylaatin, jolloin se siirtyy E1-E2-E3-kaskadin kautta kohdeproteiineihin. Tässä tutkimuksessa käytimme faaginäyttelyä profiloidaksemme kahden ihmisen E1-entsyymin, Ube1:n ja Uba6:n, spesifisyyttä UB:n C-terminaaliseen sekvenssiin, joka päättyy 71 LRLRGG 76 . Faagivalinta osoitti, että vaikka UB:n Arg72 on ehdottoman välttämätön E1:n tunnistamiseen, UB:n jäännökset asemissa 71, 73 ja 74 voidaan korvata järeillä aromaattisilla sivuketjuilla ja UB:n Gly75 voidaan vaihtaa Ser-, Asp- ja Asn-jäämiin, jotta E1:n aktivointi olisi tehokasta. Näin ollen olemme havainneet, että E1-entsyymit ovat hyvin vaihtelevia UB:n C-terminaalisen sekvenssin suhteen. Faagiselektiosta peräisin olevat UB-variantit voidaan myös siirtää E1-entsyymeistä E2-entsyymeihin, mutta niiden siirtyminen E3-entsyymeihin estyy. Tämä viittaa siihen, että UB:n C-terminaalinen sekvenssi on tärkeä sen poistumiselle E2:sta ja myöhemmälle siirrolle E3:een. Lisäksi havaitsimme, että UB:n yksittäiset Leu73Phe- ja Leu73Tyr-mutantit ovat vastustuskykyisiä deubikitinoivien entsyymien (DUB:t) pilkkomiselle, vaikka E1-E2-E3-kaskadi voi koota ne poly-UB-ketjuiksi, mikä osoittaa eroja UB:n C-terminaalisten spesifisyyksien välillä E1- ja DUB:ien välillä. Näin ollen nämä UB-mutantit voivat lisätä soluproteiineihin kiinnittyneiden UB-polymeerien vakautta ja helpottaa UB-ketjuihin koodattujen biologisten signaalien selvittämistä. Ubikitiini (UB) on 76 jäännösproteiini, joka kiinnittyy soluproteiineihin isopeptidisidoksella UB:n C-terminaalisen karboksylaatin ja modifioidun proteiinin Lys-jäännöksen ε-aminoryhmän välillä. 1 UB:n tekemät proteiinimodifikaatiot liittyvät lukemattomiin solutoimintoihin, kuten proteiinien hajoamisen säätelyyn, proteiinien nimeämiseen

**Tulos**

E1-E2-E3-entsyymikaskadin spesifisyys fibokitiinin C-terminaalisille sekvensseille, jotka on tunnistettu faaginäytöksellä HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus Lisämateriaali Viittaus Web-versioon PubMed Centralissa lisämateriaalin osalta.

**Esimerkki 1.4904**

V-sis-proteiinin ja PDGF-reseptorien autokriinisen vuorovaikutuksen sijainti on edelleen epävarma ja kiistanalainen. Tutkiaksemme, voivatko reseptorin ja ligandin vuorovaikutukset tapahtua solunsisäisesti, olemme rakentaneet fuusioproteiineja, jotka ankkuroivat v-sis-proteiinin tiettyihin solunsisäisiin kalvoihin. Koronaviruksen E1-glykoproteiinista peräisin olevan cis-Golgin pidätyssignaalin fuusioiminen v-sis-proteiiniin poisti täysin sen transformointikyvyn, kun se transfektoitiin NIH3T3-soluihin. Fuusio proteiinit, jotka sisälsivät mutaatioita tässä pidätyssignaalissa, eivät pysyneet Golgin kompleksissa vaan kulkeutuivat solun pinnalle, mikä johti tehokkaaseen transformaatioon. Kaikkien kimeeristen proteiinien osoitettiin dimeroituvan asianmukaisesti. Joistakin näistä konstruktioista rakennettiin myös johdannaisia, joissa oli vesicular stomatitis -viruksen (VSV-G) glykoproteiinin sytoplasminen häntä. Näiden konstruktioiden avulla voitiin tutkia subcellulaarista lokalisaatiota kaksoismerkityllä immunofluoresenssilla käyttäen vasta-aineita, jotka erottavat toisistaan ekstrasellulaarisen PDGF:ään liittyvän domeenin ja VSV-G:n sytoplasman hännän. Sis-E1-G:n kolokalisaatio Golgin merkkiaineiden kanssa vahvisti sen kohdistumisen varhaiseen Golgin kompleksiin. Varhaiseen Golgi-kompleksiin kohdistetuissa sis-E1-konstruktioissa ei esiintynyt proteoliittista prosessointia, kun taas sis-E1:n mutanttimuodoissa esiintyi normaalia proteolyyttistä prosessointia. Käsittely suramiinilla, polyanionisella yhdisteellä, joka häiritsee ligandin ja reseptorin vuorovaikutusta solun pinnalla, pystyi palauttamaan tässä kuvattujen mutanttien sis-E1-konstruktioiden aiheuttaman muuntuneen fenotyypin. Tuloksemme osoittavat, että autokriiniset vuorovaikutukset v-sis-onkoproteiinin ja PDGF-reseptorien välillä varhaisessa Golgi-kompleksissa eivät johda toiminnalliseen signaalinsiirtoon. Toinen v-sis-fuusioproteiini rakennettiin kiinnittämällä transmembraanidomeeni ja COOHterminus TGN38:sta, proteiinista, joka lokalisoituu transgolgiverkostoon (TGN). Tämä konstruktio säilyi pääasiassa solunsisäisesti, vaikka osa fuusioproteiinista pääsi pinnalle. TGN38:n pidätyssignaalin COOH-terminaalisen alueen poistaminen kumosi TGN-lokalisoitumisen, mikä osoitti hyvin selvän solupinnan lokalisoitumisen, ja johti lisääntyneeseen transformointiaktiivisuuteen. Sis-TGN38-johdannaisten käyttäytymistä käsitellään itse TGN38:n ominaisuuksien yhteydessä, sillä TGN38:n tiedetään kierrättävän solun pinnalta TGN:ään.

**Tulos**

v-sis onkoproteiini menettää transformoivan aktiivisuuden, kun se kohdistetaan varhaiseen Golgi-kompleksiin.

**Esimerkki 1.4905**

Lääkeaineiden uudelleenkäytön avulla voidaan kehittää uusia kliinisiä terapioita nopeammin ja taloudellisemmin kuin perinteisellä lääkekehityksellä. Kasvuun perustuva korkean läpimenon seulonta liittyy lääkkeiden uudelleenkäyttöön ja mahdollistaa tutkittujen lääkkeiden uusien terapeuttisten käyttötarkoitusten nopean tunnistamisen; tämä perinteinen menetelmä ei kuitenkaan sovellu mikro-organismien kanssa, joilla on epänormaali kasvumalli, kuten Staphylococcus aureus small-colony variants (SCV). SCV-alipopulaatiot ovat auxotrofisia biosynteettisten reittien keskeisten yhdisteiden suhteen, mikä johtaa alhaiseen kasvunopeuteen. SCV:n muodostumiseen liittyy myös vähentynyt antibioottiherkkyys, ja SCV:n kyvyn palata normaaliin solukasvutilaan uskotaan edistävän S. aureus -infektioiden uusiutumista. Kroonisten infektioiden tehokkaan hoidon kannalta on siis erittäin tärkeää löytää mikrobilääkkeitä, jotka ovat tehokkaita SCV:tä vastaan. Näin ollen tässä kuvataan adenylaattikinaasiin (AK) perustuvan solukuoleman raportointimäärityksen mukauttamista elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymän lääkekirjaston sellaisten jäsenten tunnistamiseksi, joilla on bakterisidinen aktiivisuus S. aureus SCV:tä vastaan. Neljä kirjaston jäsentä, daunorubisiini, ketokonatsoli, rifapentiini ja sitafloksasiini, osoittivat voimakasta SCV-bakteereja tappavaa aktiivisuutta vakaata S. aureus SCV:tä vastaan. Lisätutkimukset osoittivat, että sitafloksasiini oli tehokas metisilliinille herkkää ja resistenttiä S. aureusta vastaan sekä vakiintuneen biofilmin sisällä olevaa S. aureusta vastaan. Yhdessä nämä tulokset osoittavat, että AK-määritystä voidaan käyttää pienten molekyylien kirjastojen seulontaan SCV-bakteereja tuhoavien aineiden löytämiseksi, ja ne korostavat sitafloksasiinin terapeuttista potentiaalia, jota voidaan käyttää SCV:hen ja/tai biofilmin kasvutiloihin liittyvien kroonisten S. aureus -infektioiden hoitoon. TÄRKEÄÄ Perinteiset antibiootit eivät onnistu hoitamaan menestyksekkäästi kroonista osteomyeliittiä, endokardiittia, laitteisiin liittyviä infektioita ja hengitystieinfektioita. Näihin toistuviin infektioihin liittyy SCV:n syntyminen, joka ei reagoi perinteisiin antibiootteihin. Tutkimuksissa on tutkittu antibioottihoitoja SCV:hen liittyvien infektioiden hoitamiseksi, mutta niillä on ollut vain vähän menestystä, mikä korostaa tarvetta löytää uusia mikrobilääkkeitä. Lääkkeiden löytäminen on kuitenkin kallis ja aikaa vievä prosessi. Vaihtoehtoinen strategia on lääkkeiden uudelleenkäyttö, jonka avulla voitaisiin löytää FDA:n hyväksymiä ja hyvin karakterisoituja lääkkeitä, jotka voisivat olla käyttökelpoisia SCV:n hoidossa. Tässä tutkimuksessa mukautimme korkean läpimenon AK-pohjaista määritystä neljän FDA:n hyväksymän lääkkeen, daunorubisiinin, ketokonatsolin, rifapentiinin ja sitafloksasiinin, tunnistamiseksi, joilla on antimikrobista aktiivisuutta S. aureus SCV:tä vastaan, mikä viittaa lääkkeiden uudelleenkäytön mahdollisuuteen SCV:hen liittyvien infektioiden tehokkaaksi hoitamiseksi. Lisäksi tämä seulontaparadigma voi Citation Trombetta RP, Dunman PM, Schwarz EM, Kates SL, Awad HA. 2018. Korkean läpimenon seulontamenetelmä FDA:n hyväksymien lääkkeiden uudelleenkäytölle bakteereita tappaviin sovelluksiin Staphylococcus aureus -bakteerin pienikokoisia variantteja vastaan. mSphere 3:e00422-18.

**Tulos**

Korkean läpimenon seulontamenetelmä FDA:n hyväksymien lääkkeiden uudelleenkäyttöä varten bakteereita tappaviin sovelluksiin Staphylococcus aureus Small-Colony -variantteja vastaan.

**Esimerkki 1.4906**

Nykyiset ja uudet tartuntataudit ovat suurimpia maailmanlaajuisia uhkia biologiselle monimuotoisuudelle, elintarviketurvallisuudelle ja ihmisten terveydelle. Isännän, taudinaiheuttajan ja ympäristön monimutkainen vuorovaikutus asettaa haasteen lajien, yhteisöjen ja ekosysteemien toimintojen säilyttämiselle samalla kun tautien monia tunnettuja ekologisia ja sosioekonomisia haittavaikutuksia välitetään. Vaikka isännän ja patogeenin dynamiikkaan liittyy selviä ekologisia ja evolutiivisia yhteyksiä, luonnonvaraisten eläinten tautien hallintaan liittyvät lähestymistavat ovat edelleen pääasiassa reaktiivisia, ja niissä keskitytään valvontaan ja joihinkin hävittämispyrkimyksiin. Muutamissa poikkeuksellisissa tutkimuksissa on otettu huomioon viimeaikaiset kehotukset ekologisten käsitteiden parempaan integroimiseen luonnonvaraisten eläinten tautien tutkimiseen ja hallintaan, mutta evolutiivisia käsitteitä käytetään edelleen liian vähän. Sovellettu evoluutio koostuu neljästä periaatteesta: evoluutiohistoriasta, geneettisestä ja fenotyyppisestä vaihtelusta, valinnasta ja ekologisen evoluution dynamiikasta. Tässä artikkelissa päivitämme ensin klassista kehystä, jonka avulla luonnonvaraisten eläinten tautien ymmärtämistä varten nämä periaatteet voidaan integroida paremmin. Tämän kehyksen puitteissa tarkastelemme ympäristön ja taudin vuorovaikutuksen evolutiivisia vaikutuksia. Tämän jälkeen esitämme yhteenvedon aloista, joilla sovellettua evoluutiota voidaan käyttää villieläinten tautien hallinnassa. Lopuksi keskustelemme tulevista suuntaviivoista ja haasteista. Korostamme, että vaikka evoluutioperiaatteet ovatkin nykyisin tärkeässä asemassa luonnonvaraisten eläinten sairauksien ymmärtämisessä, on vielä paljon mahdollisuuksia edistää evolutiivisesti valistunutta luonnonvaraisten eläinten sairauksien hallintaa.

**Tulos**

Evoluutiokäsitteiden soveltaminen luonnonvaraisten eläinten tautien ekologiaan ja hallintaan

**Esimerkki 1.4907**

Ihmisen kivun tutkimusmenetelmiä on kehitetty viimeisten 100 vuoden aikana. Tyypillisesti tutkijat keskittyvät ihmisiin, joilla on kliinistä kipua, tai terveisiin osallistujiin, joille on tehty laboratoriokontrolloituja kivunaiheuttamistekniikoita, jotka keskittyvät lähinnä eksogeenisesti tuotettuun ihon nokiseptioon. Harvemmin tutkitaan akuutteja kipukokemuksia, jotka syntyvät luonnollisesti. Tutkimuksessa tunnistettiin kuusi yleistä kiputuntemusta: päänsärky, lihaskipu, viskeraalinen kipu, kuukautiskipu, hammaskipu ja ylähengitystieinfektioon liittyvä kipu. Määritettiin menetelmät, joilla rekrytoitiin osallistujia, joilla esiintyy luonnollisesti kutakin kipuvaivaa, ja tarkasteltiin niiden käytön piirteitä. Lisäksi tarkasteltiin kokeellisia analogeja, jotka oli suunniteltu jäljittelemään näitä kipuja, kuukautiskipua lukuun ottamatta. Päänsärkyä ja kuukautiskipua näyttäisi olevan tehokkainta tutkia luonnollisessa muodossaan, kun taas lihas- ja hammaskipua voidaan ehkä helpommin saada aikaan. Ylempien hengitysteiden infektio ja vatsakipu ovat lisähaasteita tutkijoille. Yhteenvetona annetaan ohjeita ja hahmotellaan menetelmien kehittämissuuntia. Ó

**Tulos**

Kattava katsaus Menetelmät luonnossa esiintyvän kiputilan ja sen analogien tutkimiseksi ihmisessä.

**Esimerkki 1.4908**

Hätätilanteet teriogenologian alalla eivät rajoitu vain potilaan hengen pelastamiseen, vaan myös sen lisääntymiskyvyn säilyttämiseen. Kamelidien ensiapulääketiede on suhteellisen uusi ala. Tässä artikkelissa käsitellään yleisimpiä lisääntymiseen liittyviä hätätilanteita, niiden diagnoosia, hoitoa ja ennustetta uros- ja naaraskamelideilla. Johtopäätökset perustuvat ensisijaisesti kirjoittajien viimeisten 25 vuoden aikana tekemiin kliinisiin havaintoihin. Erityistä huomiota kiinnitetään lajin erityispiirteisiin, erityisesti synnytystoimenpiteiden ja -hoitojen valinnassa. #

**Tulos**

Lisääntymiseen liittyvät hätätilanteet kamelieläimillä

**Esimerkki 1.4909**

Tässä työssä käytämme isännän sisäistä viruksen dynaamista mallia kuvaamaan SARS-CoV-2:n kinetiikkaa isännässä. Rintakehän röntgenkuvauksen pistemäärätietoja käytetään mallin parametrien arvioimiseen. Tuloksemme osoittavat, että SARS-CoV-2:n perus lisääntymisluku isännän kasvussa on noin 3,79. Käyttämällä samaa menetelmää arvioimme myös MERS-viruksen peruslisääntymisluvuksi 8,16, joka on suurempi kuin SARS-CoV-2:n. PRCC-menetelmää käytetään mallin parametrien herkkyyksien analysointiin, ja lääkkeiden vaikutukset viruksen kasvuun otetaan myös käyttöön mallin analysoimiseksi.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n viruskinetiikka isännän sisällä.

**Esimerkki 1.4910**

Tässä artikkelissa tarkastellaan ja tuodaan esiin DNA-pohjaisten bioanalyyttisten mikrojärjestelmien tämänhetkistä kehitystä hoitopistediagnostiikassa sekä elintarvikkeiden ja veden paikan päällä tapahtuvassa seurannassa. Viimeaikaiset edistysaskeleet eri biologisten käsittelyvaiheiden pienentämisessä näytteen valmistuksen, DNA:n monistamisen (polymeraasiketjureaktio) ja tuotteen havaitsemisen osalta kuvataan yksityiskohtaisesti. Tässä työssä korostetaan tuotteen havaitsemiseen liittyviä lähestymistapoja, joissa käytetään "kannettavia" havaintosignaaleja ja sähkökemiaan perustuvia menetelmiä. Lisäksi käsitellään strategioita ja haasteita, jotka liittyvät yksittäisten prosessointimoduulien integrointiin samalle sirulle.

**Tulos**

DNA-pohjaiset bioanalyyttiset mikrojärjestelmät kämmenlaitteiden sovelluksia varten

**Esimerkki 1.4911**

Lintujen vasta-aineiden tuottaminen ja käyttö kiinnostaa yhä enemmän monissa biotieteiden sovelluksissa. Koska kanat ovat fylogeneettisesti kaukana toisistaan, niiden immuunijärjestelmän monipuolistumismekanismit ja tapa, jolla ne laskevat IgY-immunoglobuliinin munankeltuaiseen, niillä on nisäkkäisiin verrattuna useita etuja immunisoinnin isäntinä. Näitä etuja ovat muun muassa seuraavat: vasta-aineiden puhdistaminen munankeltuaisesta suurina määrinä yhdessä vaiheessa helpottaa lähes jatkuvaa tarjontaa; lintujen vasta-aineiden epitooppispektri mahdollistaa mahdollisesti uusien spesifisyyksien saavuttamisen; ristireaktiivisuuden puuttuminen nisäkkäiden epitooppien kanssa välttää häiriöitä määrityksissä ja parantaa immunologisten tekniikoiden suorituskykyä. IgY-vasta-aineiden polyklonaalinen luonne on rajoittanut niiden käyttöä, koska lintujen hybridoomatekniikat eivät ole vakiintuneita. Rekombinantti-IgY:tä voidaan kuitenkin tuottaa nisäkkäiden monoklonaalisista vasta-aineista, mikä mahdollistaa IgY:n telineen edullisten ominaisuuksien hyödyntämisen edelleen. Lisäksi lintuelinten immuunirepertuaarin kloonaus ja valinta on erittäin tehokasta, ja tuloksena saadaan antigeenispesifisiä vasta-ainefragmentteja. Rekombinanttinen lähestymistapa soveltuu hyvin polyklonaalisten vasta-aineiden rajoitusten kiertämiseen. Tässä katsauksessa esitetään kattavat tiedot polyklonaalisten ja monoklonaalisten IgY-vasta-aineiden tuottamisesta, puhdistamisesta, muuntamisesta ja sovelluksista.

**Tulos**

Lintujen IgY-vasta-aineet ja niiden rekombinanttivasta-aineet tutkimuksessa, diagnostiikassa ja hoidossa

**Esimerkki 1.4912**

Lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) koodaa 15 ei-rakenteellista proteiinia (nsps), joilla on ratkaiseva rooli RNA:n transkription ja genomin replikaation kannalta. Yksi niistä, nsp3, sisältää ADRP-domeenin (adenosiinidifosfaatti-riboosi-1 0 -fosfataasi), jolla on viimeaikaisissa tutkimuksissa todettu olevan ADP-riboosi-1 0 -monofosfataasiaktiivisuutta (Appr-1 0 -pase). Appr-1 0 -paaasi katalysoi ADPriboosi-1 0 -monofosfaatin (Appr-1 0 -p) muuttamista ADP-riboosiksi tRNA:n splikointireitillä. IBV nsp3 ADRP-domeenia koodaava geenisegmentti on kloonattu ja ekspressoitu Escherichia coli -bakteerissa. Proteiini on kiteytetty ja kiteet diffraktioitu 1,8 Å:n resoluutioon. Ne kuuluivat avaruusryhmään P1, jonka yksikkösoluparametrit ovat a = 41,1, b = 43,2, c = 48,9 Å , = 78,0, = 80,0, = 73,6 . Kukin epäsymmetrinen yksikkö sisältää kaksi molekyyliä.

**Tulos**

Structural Biology and Crystallization Communications Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen nsp3 ADRP-domeenin puhdistus, kiteytys ja alustava kiteytysanalyysi.

**Esimerkki 1.4913**

Tuotettiin ja karakterisoitiin monoklonaalisia vasta-aineita (MAb) naudan koronaviruksen (BCV-L9) soluihin sopeutuneen Mebus-kannan kahta tärkeintä rakenneproteiinia vastaan. Seitsemän MAb:tä reagoi peplomeerisen glykoproteiinin gplOO/S kanssa, kun taas kolme MAb:tä reagoi nukleoproteiinin p53/N kanssa BCV:n polypeptidien Western blot -analyysissä. GplOO/S:n MAb:t reagoivat gplOO/S:n epäjatkuvien epitooppien kanssa Westernissä lievissä mutta ei tavanomaisissa denaturointiolosuhteissa. Sitä vastoin p53/N:n MAb:t reagoivat molemmissa Western-tyypeissä, ja nämä epitoopit olivat siten jatkuvia. MAb:t p53/N:lle eivät onnistuneet neutraloimaan BCV:n infektiivisyyttä, kun taas 4 MAb:tä gplOO/S:lle neutraloivat BCV:n tehokkaasti. Viiden virulenttisen villityypin kannan ja kahden korkean läpiviennin soluviljelyyn sopeutuneen kannan gplOO/S:n MAbien ristireaktiivisuus lievästi denaturoivissa Western-testeissä ja neutralisaatiomäärityksissä osoitti, että kaksi epitooppia oli konservoitunut kaikissa seitsemässä kannassa, kun taas kahta avirulenttien kantojen epitooppia ei havaittu villityypin kannoissa. GplOO/S:n ei-neutraloivat MAb:t reagoivat kaikkien seitsemän kannan kanssa Western-testissä lukuun ottamatta yhtä MAb:tä, joka oli spesifinen erittäin voimakkaasti soluihin sopeutuneelle kannalle BCV-L9.

**Tulos**

Naudan koronaviruksen (BCV) antigeenien vertailu: Monoklonaaliset vasta-aineet piikkiglykoproteiinille erottavat toisistaan rokotekannat ja villityypin kannat

**Esimerkki 1.4914**

Tarkoitus: Kortikosteroideja (CS) annetaan niiden kiistanalaisesta merkityksestä huolimatta usein potilaille, joilla on H1N1-virusinfektio ja joilla on vakava hengitysvajaus, joka on seurausta virusperäisestä keuhkokuumeesta. Oletimme, että invasiivinen keuhkojen aspergilloosi (IPA) on yleinen komplikaatio kriittisesti sairailla potilailla, joilla on H1N1-virusinfektio, ja että CS voi vaikuttaa tähän komplikaatioon. Menetelmät: Valitsimme takautuvasti kaikki aikuispotilaat, joilla oli vahvistettu H1N1-virusinfektio ja jotka otettiin kahden tertiäärisairaalan teho-osastolle syyskuusta 2009 maaliskuuhun 2011. Lähtötekijöiden, riskitekijöiden ja lopputulosparametrien eroja tutkittiin potilaiden välillä, joilla oli ja joilla ei ollut IPA:ta. Tulokset: 40:stä kriittisesti sairaasta potilaasta, joilla oli vahvistettu H1N1-virus, 9:lle (23 %) kehittyi IPA 3 päivää teho-osastolle pääsyn jälkeen. Viidellä potilaalla oli todettu ja neljällä todennäköinen IPA. Huomattavasti useammat IPA-potilaat saivat CS:n 7 päivän kuluessa ennen teho-osastolle ottamista (78 vs. 23 %, p = 0,002). IPA-potilaat saivat myös huomattavasti suurempia CS-annoksia ennen teho-osastolle pääsyä [hydrokortisoniekvivalentti 800 (360-2 635) vs. 0 (0-0) mg, p = 0,005]. Monimuuttuja-analyysissä CS:n käyttö ennen teho-osastolle pääsyä oli itsenäisesti yhteydessä IPA:han [odds ratio (OR) 14,4 (2,0-101,6), p = 0,007]. Päätelmät: IPA diagnosoitiin 23 prosentilla kriittisesti sairaista potilaista, joilla oli H1N1-virusinfektio, keskimäärin kolmen päivän kuluttua teho-osastolle pääsystä. Tietomme viittaavat siihen, että CS:n käyttö 7 päivää ennen teho-osastolle pääsyä on riippumaton riskitekijä sienisuperinfektiolle. Näillä tuloksilla voi olla vaikutuksia kliiniseen käytäntöön, sillä ne osoittavat, että IPA:ta on tunnettava paremmin erityisesti kriittisesti sairaiden H1N1-potilaiden kohdalla, jotka jo saavat CS:ää.

**Tulos**

Invasiivinen keuhkojen aspergilloosi on yleinen komplikaatio kriittisesti sairailla H1N1-potilailla: retrospektiivinen tutkimus.

**Esimerkki 1.4915**

a b s t r a c t Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) nukleokapsidi (N)-proteiinilla on keskeinen rooli viruksen replikaatiossa. Tässä tutkimuksessa tehtiin N-proteiinin N- ja C-terminaalisia sarjamuotoisia typin 2 PRRSV:n infektiokykyisen cDNA-kloonin yhteydessä, ja tuloksemme osoittivat, että genotyyppien välisten muuttuvien N-terminaalijäämien aa 5-13 ( 5 NGKQQQKKK 13 K) ja neljän viimeisen genotyyppien välisen muuttuvan aa:n aa:n aa:n jäännöksen ( 120 SPS 123 A) osuus N-proteiinin C-terminaalissa olivat tarpeettomia tyypin 2 PRRSV:n infektiokyvyn kannalta. Kaikissa talteen otetuissa deletio-mutantti-viruksissa oli spontaaneja mutaatioita N:n koodaavalla alueella, mukaan lukien substituutio, deletio ja insertio. Muokkasimme ylimääräisen sisäisen deletion uudelleen alkuperäisen C-terminaalisen deletion kanssa tai ilman sitä takaisin villityyppiseen APRRS-virukseen ja havaitsimme, että sisäinen alue, joka kattaa genotyyppien väliset muuttuvat jäännökset 39-42 ( 39 KGP 42 G) ja konservoidut jäännökset 48-52 ( 48 KNPE 52 K), olivat tarpeettomia tyypin 2 PRRSV:n elinkelpoisuuden kannalta. Nämä tulokset osoittivat, että N-proteiini sisältää alueita, jotka eivät ole välttämättömiä viruksen elinkelpoisuuden kannalta soluviljelmissä. Tällaisia tarpeettomia alueita voitaisiin käyttää vieraan tunnisteen ilmentämisen insertionaalipaikkoina, ja pelastetut virukset voisivat olla ehdokkaita merkkirokotteeksi.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen nukleokapsidiproteiinin soluviljelyssä tapahtuvan replikaation kannalta epäolennaisten alueiden tunnistaminen.

**Esimerkki 1.4916**

Suodattavien N95-suodatinhengityssuojainten samanaikaista käyttöä ilmanpuhdistuslaitteiden kanssa aerosoleja tuottavien lääketieteellisten toimenpiteiden aikana potilailla, joilla on vakavia hengitystiepatogeeneja, on edistetty siten, että se tarjoaa lisäsuojaa tartunnanaiheuttajia vastaan. Tämän artikkelin tarkoituksena on tutkia tämän ylimääräisen hengityssuojaimen vaikutusta suojaukseen ja henkilökohtaiseen suorituskykyyn. N95-suodatinhengityssuojaimen oletettua lisäsuojavaikutusta, jota käytetään samanaikaisesti koneellisen ilmanpuhdistushengityssuojaimen kanssa, ei ole tutkittu tiukasti tieteellisesti. Lisähengityksensuojainten aiheuttamaa taakkaa ei pitäisi väheksyä, ja henkilökohtaiseen suorituskykyyn kohdistuva kielteinen vaikutus voi kumota suojauksen mahdollisesti vähäisen vaikutuksen. Kriisitilanteissa syntyy toisinaan uusia suojavarusteiden käyttötapoja, mutta niiden yleisen soveltuvuuden terveydenhuollon työntekijöihin pitäisi viime kädessä perustua näyttöön. (Am J Infect Control 2008;36:135-41.)

**Tulos**

Arvioidaan, miksi N95-suodatinta sisältäviä hengityssuojaimia ja löysäasentoisia ilmanpuhdistavia hengityssuojaimia tulisi käyttää samanaikaisesti aerosoleja tuottavien lääketieteellisten toimenpiteiden aikana.

**Esimerkki 1.4917**

Virusten alkuperä on edelleen mysteeri, koska niiden molekyyli- ja toimintarakenne on moninainen ja hajanainen. Vaikka virusten alkuperää on yritetty selittää lukuisilla hypoteeseilla, mikään niistä ei ole saanut perusteltua tukea. Hyödynnämme täysimääräisesti saatavilla olevien proteiinien rakenteellisten ja toiminnallisten tietojen runsautta tutkiaksemme tuhansien solujen ja virusten proteomisen koostumuksen kehitystä. Huolimatta virusten proteomien äärimmäisen suppeasta luonteesta, olemme osoittaneet "virusten superryhmän" muinaisen alkuperän ja geneettisen informaation horisontaalisen siirron laajalle levinneen esiintymisen. Eri replikonityyppejä sisältävillä ja kaukana toisistaan olevia isäntiä infektoivilla viruksilla oli yhteisiä monia muinaisperäisiä metabolisia ja informatiivisia proteiinirakenteellisia domeeneja, jotka olivat laajalle levinneet myös solujen proteomeissa. Fylogenomianalyysi paljasti universaalin elämän puun ja osoitti, että nykyiset virukset ovat peräisin useista muinaisista soluista, joilla oli segmentoituja RNA-genomeja ja jotka elivät rinnakkain nykyisten solujen esi-isien kanssa. Virusten ja solujen alkuperää ja evoluutiota koskevaa mallia tukee vahva genominen ja rakenteellinen näyttö, ja se voidaan sovittaa yhteen olemassa olevien virusten evoluutiomallien kanssa, jos ajatellaan, että virukset ovat peräisin muinaisista soluista eivätkä nykyaikaisista vastineista.

**Tulos**

Virusten alkuperän ja evoluution fylogenominen tietoon perustuva tutkimusmenetelmä

**Esimerkki 1.4918**

Verkkopohjaista sosiaalista mediaa käytetään yhä enemmän terveydenhuollon eri toimintaympäristöissä. Internetin käytön yleistyminen tietokoneen tai mobiililaitteiden välityksellä tarjoaa mahdollisuuden, että sosiaalinen media voi olla väline, jonka kautta ihmiset voivat saada arvokasta terveystietoa nopeasti ja suoraan. Perinteiset havaitsemismenetelmät perustuivat pääasiassa hierarkkisiin tai byrokraattisiin viestintälinjoihin, mutta ne eivät useinkaan tuottaneet ajantasaista ja tarkkaa epidemiologista tietoa. Uudet verkkopohjaiset alustat lupaavat lisää mahdollisuuksia nopeampaan ja tarkempaan tietojen ja analyysien levittämiseen. Tässä artikkelissa pyritään antamaan yleiskatsaus ja keskustelua oikea-aikaisen ja tarkan tiedon saatavuudesta. Se on erityisen hyödyllistä tartuntataudin puhkeamisen nopeassa tunnistamisessa, jota tarvitaan kansanterveydellisten vastatoimien kehittämiseksi nopeasti ja tehokkaasti. Näihin verkkopohjaisiin alustoihin kuuluvat hakukyselyt, verkon ja sosiaalisen median tiedonlouhinta, epidemian avainsanoja sisältävien blogien käsittely ja analysointi, tekstinlouhinta ja paikkatietojärjestelmän data-analyysit. Näillä uusilla analyysi- ja tietolähteillä on tarkoitus täydentää perinteisiä epidemiatiedustelun lähteitä. Vaikka nämä uudet lähestymistavat ovatkin houkuttelevia, tarvitaan lisätutkimuksia bloggaajien lausuntojen tarkkuuden määrittämiseksi, sillä yleisön osallistumisen lisääntyminen ei välttämättä tarkoita sitä, että annetut tiedot ovat tarkempia. Ihmisten välisen vuorovaikutuksen ja mediakulutuksen siirtyminen verkkoviestintään on muuttanut ihmisten tapaa etsiä tietoa. Internetin käytön yleistyminen tietokoneen tai mobiililaitteiden välityksellä tarjoaa sosiaaliselle medialle mahdollisuuden tarjota ihmisille arvokasta terveystietoa suoraan ja nopeasti. Verkkopohjaisen sosiaalisen median analytiikan kehittäminen on antanut kansanterveysviranomaisille ja lääkäreille aikaisempaa tietoa tartuntatautien syntymisestä ja leviämisestä. Oikea-aikaisten ja tarkkojen tietojen saatavuus on erityisen hyödyllistä tartuntataudin puhkeamisen nopeassa tunnistamisessa, jotta voidaan kehittää nopeasti ja tehokkaasti kansanterveydellisiä vastatoimia.

**Tulos**

Sosiaalisen median ja verkkohakujen louhinta tautien havaitsemiseksi

**Esimerkki 1.4919**

Tuberkuloosi (tuberkuloosi) on maailmanlaajuisesti johtava tarttuva kuolinsyy. Tuberkuloosin leviämisen ymmärtäminen on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan laatia toimintalinjoja ja valvoa tautia, jonka lopullisena tavoitteena on tuberkuloosin hävittäminen. Tietojemme mukaan tuberkuloosin keskeisistä siirtymismuuttujista ei ole tehty järjestelmällistä katsausta. Teimme systemaattisen katsauksen julkaistuun kirjallisuuteen löytääksemme tutkimuksia, joissa arvioitiin jompaakumpaa kahdesta keskeisestä tuberkuloosin leviämisen muuttujasta: sarjaväliä (SI) ja lisääntymislukua. Löysimme viisi julkaisua, joissa arvioitiin SI ja 56 julkaisua, joissa arvioitiin lisääntymislukua. Neljän tutkimuksen SI-arviot olivat: Viidennessä julkaisussa esitettiin ikäkohtaisia arvioita, jotka vaihtelivat 20-30 vuodesta (alle vuoden ikäiset imeväiset) <5 vuoteen (aikuiset). Lisääntymislukuarviot vaihtelivat 0,24:stä Alankomaissa (vuosina 1933-2007) 4,3:een Kiinassa vuonna 2012. Löysimme rajallisen määrän julkaisuja, ja monet korkean tuberkuloositaakan ympäristöt eivät olleet edustettuina. Tietyt tuberkuloosin dynamiikan piirteet, kuten hidas leviäminen ja monimutkainen parametrien estimointi, edellyttävät uusia menetelmiä. Tarvitaan lisäponnisteluja näiden parametrien arvioimiseksi tuberkuloosin osalta, jotta voimme seurata ja arvioida toimia, joiden tarkoituksena on tuberkuloosin poistaminen. https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.

**Tulos**

Epidemiologia ja infektiot Tuberkuloosin leviämisen kvantifiointi: systemaattinen katsaus tuberkuloosin lisääntymisluku- ja sarjaväliestimaatteihin.

**Esimerkki 1.4920**

Taustaa. Täsmällinen kansanterveys on uusin käsite kansanterveystutkimuksessa ja sen soveltamisessa terveydenhuoltoon. Tietotekniikan soveltaminen epidemiologian alalla tasoittaa tietä sen muuttumiselle digitaaliseksi epidemiologiaksi. Geospatiaalista epidemiologista mallia simuloitiin Ebola-virustartunnan leviämisen arvioimiseksi hypoteettisen taudinpurkauksen jälkeen Intiassa. Menetelmät. Kyseessä oli simulaatiotutkimus, joka perustui SEIR (Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered) -osastomalliin. Simulointi tehtiin Spatiotemporal Epidemiological Modeler -ohjelmalla (STEM). Sierra Leonissa vuosina 2014-2016 levinneen Ebola-viruksen epidemiologinen profiili sovitettiin Intiaa varten suunniteltuun SEIR-deterministiseen lokeromalliin.

**Tulos**

Simulaatiotutkimus hypoteettisesta Ebola-viruksen leviämisestä Intiassa käyttäen spatiotemporaalista epidemiologista mallintajaa (STEM): Tie kohti täsmällistä kansanterveyttä

**Esimerkki 1.4921**

Taustaa: Lintujen leukoosivirus (ALV) on merkittävä tartuntatauti, joka vaikuttaa siipikarjateollisuuteen maailmanlaajuisesti. Tehokkaista ponnisteluista huolimatta ALV:tä vastaan ei ole kehitetty tehokasta rokotetta, koska mutaatiot johtavat resistentteihin muotoihin. Siksi on kipeästi tarpeen kehittää viruslääkkeitä ALV-infektioiden hoitoon, ja RNA-interferenssiä (RNAi) pidetään tehokkaana viruslääkestrategiana. Tulokset: Tässä tutkimuksessa lintujen leukoosiviruksen alaryhmän J (ALV-J) proviirin genomia, mukaan lukien gag-geenit, käsiteltiin RNAi:n kohteina. Suunniteltiin ja syntetisoitiin neljä paria miRNA-sekvenssejä, jotka kohdistuivat gag-geenin eri alueisiin. Seulotun kohteen (eli gag-geenien) osoitettiin tukahduttavan tehokkaasti ALV-J:n replikaatiota 19,0-77,3 prosentilla. Jotta vältettäisiin pakenevien varianttien syntyminen virusinfektion aikana, monikohteisten miRNA:iden ekspressiovektorit rakennettiin käyttämällä monikohteista sarjastrategiaa (gag-, pol- ja env-geenien eri alueita vastaan). Monikohteisilla miRNA:illa osoitettiin olevan synergistinen rooli ALV-J:n replikaation estämisessä, ja viruksen replikaation estotehokkuus oli 85,0-91,2 %. Päätelmät: Monikohteisten miRNA:iden strategia saattaa olla tehokas menetelmä ALV:n replikaation ja resistenttien mutaatioiden hankkimisen estämiseksi.

**Tulos**

Lintujen leukoosiviruksen alaryhmän J replikaation tehostettu estäminen usean kohteen miRNA:illa.

**Esimerkki 1.4922**

Taustaa: Vuodelta [2005][2006] peräisin olevat elintarvikkeiden välityksellä Japanissa puhjenneet norovirustiedot, joihin sisältyi kaikkien oireilevien ja oireettomien henkilöiden virologinen seuranta, analysoitiin uudelleen norovirustartunnan oireettoman osuuden arvioimiseksi sekä tartuntariskin ja viruksen irtoamisen todennäköisyyden arvioimiseksi. Menetelmät: Käyttämällä tilastollista mallia, jonka katsotaan kuvastavan taudinpurkauksen ja virusvalvonnan tiedonkeruuprosessia, toteutettiin oireettoman suhdeluvun maksimaalisen todennäköisyyden estimointi. Tulokset: Olettaen, että kaikki norovirusepidemiat (n = 55) olivat tulosta satunnaisotannasta identtisestä jakaumasta ja ottamatta huomioon genoryhmä- ja genotyyppispesifisyyksiä, oireettomuusasteeksi arvioitiin 32,1 % (95 %:n luottamusväli [CI], 27,7-36,7). Vaikka GII.4 -genotyypin erillinen arvio oireettomuusasteesta ei ollut merkitsevä, se näytti olevan muita genotyyppejä suurempi, ja sen arvioitiin olevan 40,7 % (95 %:n CI, 32,8-49,0). Päätelmät: Tässä tutkimuksessa tarjottiin ensimmäiset selkeät empiiriset arviot norovirusinfektion oireettomuusasteesta luonnollisissa infektioympäristöissä. Arvio noin 30 prosentista oli yhdenmukainen vapaaehtoisten haastamistutkimuksista saatujen arvioiden kanssa. Käytännön vaikeudet GII.4:n taudinpurkausten hallinnassa saivat tukea, kun otetaan huomioon, että GII.4:n genotyypille saatiin suuri arvio oireettomasta suhteesta.

**Tulos**

Norovirusinfektion oireettoman osuuden arviointi elintarvikevälitteisten tautipesäkkeiden aikana laboratoriotestien avulla Japanissa.

**Esimerkki 1.4923**

Psykiatrista ja lääketieteellistä komorbiditeettia käsittelevässä osassa keskitytään psykiatristen häiriöiden esiintyvyyteen ja vaikutukseen kroonista sairautta sairastavilla potilailla sekä lääketieteellisten häiriöiden esiintyvyyteen ja vaikutukseen kroonista psykiatrista sairautta sairastavilla potilailla. Tavoite: Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) oli 2000-luvun ensimmäinen massiivinen tartuntatautiepidemia. On kuitenkin epätodennäköistä, että tämä taudinpurkaus olisi viimeinen. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan SARSista selvinneiden pitkäaikaisia psykiatrisia sairauksia. Menetelmä: Tämä on kohorttitutkimus, jonka tarkoituksena on tutkia psykiatrisia komplikaatioita SARSista selvinneiden keskuudessa, joita hoidettiin United Christian Hospitalissa 30 kuukautta SARS-epidemian puhkeamisen jälkeen. Psykiatriset sairaudet arvioitiin DSM-IV:n Structured Clinical Interview for DSM-IV -mittarilla, Impact of Events Scale-Revised -mittarilla ja Hospital Anxiety and Depression Scale -mittarilla. Toiminnalliset tulokset arvioitiin Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey -mittarilla. Tulokset: Tutkimukseen osallistui 90 henkilöä, ja vastausprosentti oli 96,8 %. DSM-IV:n mukaisten psykiatristen häiriöiden kumulatiivinen esiintyvyys oli 58,9 %. Minkä tahansa psykiatrisen häiriön nykyinen esiintyvyys 30 kuukautta SARSin jälkeen oli 33,3 %. Neljäsosalla potilaista oli traumaperäinen stressihäiriö (PTSD) ja 15,6 prosentilla masennushäiriö. Päätelmät: SARSin puhkeamista voidaan pitää mielenterveyskatastrofina. PTSD oli yleisin pitkäaikainen psykiatrinen sairaus, jota seurasi masennushäiriö. Tuloksemme korostavat tarvetta parantaa terveydenhuollon ammattilaisten valmiuksia ja osaamista tulevien vastaavien tartuntatautiepidemioiden psykologisten seurausten havaitsemisessa ja hallinnassa.

**Tulos**

Psykiatrinen ja lääketieteellinen komorbiditeetti Pitkän aikavälin psykiatriset sairaudet SARSista selviytyneiden keskuudessa.

**Esimerkki 1.4924**

Soluviljely Buffalon vihreän apinan (BGM) munuaissoluja, HeLa R19 -soluja ja rabdomyosarkooma RD -soluja kasvatettiin 37 °C:ssa, 5 % CO 2 :ssa DMEM Ready Mix -seoksessa (PAA), joka sisälsi 10 % naudan sikiön seerumia, tai DMEM:ssä (Lonza), jota täydennettiin 10 %:lla naudan sikiön seerumilla. Vero-, HeLa H- ja BGM-soluja, joita käytettiin monisyklisissä antiviraalisissa määrityksissä, kasvatettiin MEM:ssä, jota täydennettiin 10 %:lla FCS:llä (Integro), 2 mM:lla Lglutamiinilla ja 20 mM:lla HEPES:llä. HAP1-soluja (Carette et al., 2011) (Thijn Brummelkamp, NKI, Amsterdam, Alankomaat) kasvatettiin IMDM:ssä, jota täydennettiin 10 %:lla naudan sikiöseerumilla.

**Tulos**

TÄYDENTÄVÄT TIEDOT: Itrakonatsoli estää enteroviruksen replikaatiota kohdistamalla sen oksysterolia sitovaan proteiiniin (OSBP).

**Esimerkki 1.4925**

Tavoitteet: Arvioida akuuttien hengitystieinfektioiden (ARI) esiintyvyys 250:n Hajjin lääketieteellisessä operaatiossa, Al-Hadan ja Taifin asevoimien sairaaloissa palvelevan henkilökunnan keskuudessa kauden 2005 aikana ja määrittää suojatoimenpiteiden, kuten influenssarokotusten, tehokkuus näiden infektioiden osalta. Menetelmät: Kyseessä oli yhdistetty tapaus-verrokkitutkimus. Kyselylomake jaettiin tutkimuskohortille kaksi viikkoa Hajj-jakson jälkeen, ja kaikki tutkimukseen osallistuneet henkilöt täyttivät sen itse. Lisäksi tutkittavien sairauskertomukset tarkistettiin Al-Hadan sairaalassa saman ajanjakson ajalta ARI:n dokumentoimiseksi. Tulokset: Tutkimushenkilöiden ARI-tapausten määrä Hajj-kauden aikana tai kahden viikon kuluessa paluusta oli 25,6 prosenttia (64/250). Logistinen regressioanalyysi ARI:n saamiseen liittyvistä tekijöistä osoitti, että kontakti pyhiinvaeltajien kanssa aiheutti erittäin suuren tartuntariskin (korjattu OR 13,2, 95 % CI 1,5-117,6). Lisäksi alkoholipohjaisen käsidesinfektion käyttämättä jättäminen merkitsi yli 8-kertaista riskiä sairastua ARI:hen verrattuna niihin, jotka käyttivät aina alkoholia käsidesinfektioon (korjattu OR 8,4, 95 % CI 2,2-32,2). Tupakointi oli myös ARI:n ennustaja kohortissamme, ja influenssarokotukseen liittyi 30 prosentin vähennys ARI:n riskissä verrattuna rokottamattomiin henkilöihin, vaikka tämä tulos ei ollutkaan tilastollisesti merkitsevä. Logistinen regressiomalli osoitti yllättäen, että Saudi-Arabian kansalaiset saivat kolme kertaa todennäköisemmin ARI:n kuin muut kuin Saudi-Arabian kansalaiset (korjattu OR 3,1, 95 % CI 1,2-8,4). Päätelmät: Pyhiinvaeltajien ja hoitohenkilökunnan yleinen käytäntö käyttää kirurgisia kasvosuojia suojautuakseen ARI:lta olisi lopetettava, ja alkoholipohjaisten käsihuuhteiden säännöllistä käyttöä olisi kannustettava voimakkaammin. Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta voidaan arvioida N95-naamioiden suoja-arvoa ARI:lta Hajjin aikana. #

**Tulos**

Akuutit hengitystieinfektiot Hajj-sairaanhoitomatkan henkilöstön keskuudessa, Saudi-Arabia

**Esimerkki 1.4926**

Yhteensä 84 nenänielunäytettä kerättiin 84 potilaalta. Virusnukleiinihappo uutettiin kolmella automaattisella uuttojärjestelmällä: QIAcube (Qiagen, Saksa), EZ1 Advanced XL (Qiagen) ja MICROLAB Nimbus IVD (Hamilton, Yhdysvallat). Neljätoista RNA-virusta ja kaksi DNA-virusta havaittiin Anyplex II RV16 Detection kitillä (Seegene, Korean tasavalta). EZ1 Advanced XL -järjestelmä osoitti parasta analyyttistä herkkyyttä kaikille kolmelle viruskannalle. EZ1 Advanced XL -järjestelmällä uutetut nukleiinihapot osoittivat muita järjestelmiä korkeampaa positiivista virusten havaitsemisastetta. MICROLAB Nimbus IVD -järjestelmä sisälsi täysin automatisoituja vaiheita nukleiinien uutosta PCR-asennustoimintoon, mikä vähensi inhimillisiä virheitä. Nenänielun pyyhkäisynäytteistä talteenotettujen nukleiinihappojen osalta QIAcube-järjestelmä osoitti vähiten vääriä negatiivisia tuloksia ja parhaan yhdenmukaisuusasteen, ja se saattaa soveltua paremmin erilaisten virusten, myös RNA- ja DNA-viruskantojen, havaitsemiseen. Kullakin järjestelmällä oli erilainen herkkyys ja spesifisyys tiettyjen viruspatogeenien havaitsemisessa, ja niillä oli erilaisia ominaisuuksia, kuten läpimenoaika ja näytekapasiteetti. Siksi nämä tekijät olisi otettava huomioon, kun uusia nukleiinihappouuttojärjestelmiä otetaan käyttöön laboratoriossa.

**Tulos**

Kolmen automatisoidun nukleiinihappouuttojärjestelmän arviointi hengitystievirusten tunnistamiseksi kliinisistä näytteistä multipleksisellä reaaliaikaisella PCR:llä.

**Esimerkki 1.4927**

Surfaktiini on viruslääkkeenä aktiivinen erilaisia kuorellisia viruksia vastaan estämällä viruskalvojen fuusioitumista. Surfaktiinin potentiaalista käyttökelpoisuutta viruslääkkeenä rajoittaa kuitenkin sen sytotoksisuus. Tässä tutkimuksessa saatiin kemiallisella synteesillä 10 surfaktiinianalogia, joiden PEDV-vastainen aktiivisuus, hemolyyttinen aktiivisuus ja kriittiset mikkelipitoisuudet arvioitiin. Tutkimuksemme päätavoitteena oli kehittää turvallisempi lääke; surfaktiinianalogi, jolla on korkea PEDV:n vastainen aktiivisuus ja alhainen hemolyyttinen aktiivisuus. Surfaktiiniin verrattuna yhdellä kehittämistämme analogeista, SLP5:llä, on alhaisempi hemolyyttinen aktiivisuus, ja sen antiviraalinen aktiivisuus on sama. SLP5:n selektiivisyysindeksi on 52, kun taas surfaktiinin SI on 4. Toisin sanoen SLP5:n turvallinen ja tehokas pitoisuusalue on 12 kertaa suurempi kuin surfaktiinin. SLP5:llä on surfaktiinin tavoin suora antiviraalinen vaikutus PEDV:hen. Rakenteeltaan SLP5 on lineaarinen lipopeptidi, jossa on kolme karboksyyliryhmää. SLP5:n kaltaisia surfaktiinijohdannaisia voitaisiin saada sekä surfaktiinin laktonisidoksen hydrolyysillä että kokonaissynteesillä.

**Tulos**

Synteettisillä surfaktiinianalogeilla on paremmat PEDV:n vastaiset ominaisuudet.

**Esimerkki 1.4928**

Säädökset ovat osa elämää, mutta kuka niitä laatii, millä perusteella ne laaditaan ja kenen vika on, kun säädökset menevät pieleen? Onko se säädösten laatijoiden, säädösten toimeenpanijoiden, säänneltyjen vai säädösten perustana olevan tieteen syytä? Näihin kysymyksiin etsitään vastauksia, ja tässä asiakirjassa tarkastellaan sääntelyprosessia ja tieteen panosta. Esimerkkeinä käytetään Australian torjunta-aine- ja eläinlääkintäviranomaisen (APVMA) roolia eläinlääkintätuotteiden sääntelyssä, turvallisuuden kannalta arkaluonteisia biologisia tekijöitä koskevia asetuksia tiettyjen taudinaiheuttajien aiheuttamien riskien hallinnassa, karanteenilakia koskevia asetuksia, joita sovelletaan eristyslaitoksiin, ja hyvinvointinormien kehittämistä. Käsitellessään tuotteita, taudinaiheuttajia, paikkoja ja "lemmikkejä" se tarjoaa laajan katsauksen siihen, miten asetuksia on kehitetty ja sovellettu eri näkökulmista, ja korostaa tieteen ja tutkimuksen erilaista roolia sekä politiikan että asetusten kehittämisessä. On selvää, että hyvän tieteellisen tiedon avulla on yleensä mahdollista laatia järkeviä ja puolustettavia säännöksiä, kuten APVMA:n hallinnoimia säännöksiä, mutta jos säännöksiä tukeva tiede puuttuu, ongelmia voi syntyä esimerkiksi eläinten hyvinvoinnin alalla.

**Tulos**

Tieteen toimittaminen sääntelyviranomaisille

**Esimerkki 1.4929**

Ihmisen herpesvirus tyyppi 6B (HHV-6B) on voimakas IFN-alfa-induktori, ja sillä on kyky edistää Th1-vasteita ja estää Th2-vasteet in vitro. Tässä tutkimuksessa selvitimme, voiko inaktivoitu HHV-6B indusoida myös IFN-lambda-vasteita ja missä määrin interferonit alfa ja lambda vaikuttavat Th1/Th2-polarisaatioon. Osoitamme, että inaktivoitu HHV-6B indusoi IFN-lambda1 (IL-29) mutta ei IFN-lambda2 (IL-28A) -vasteet plasmasytoidisessa DC:ssä ja että tämä induktio välittyi TLR9:n kautta. Olemme aiemmin osoittaneet, että HHV-6B edistää Th1-vasteita ja estää Th2-vasteet sekä ihmisillä että hiirillä. Osoitamme nyt, että IFN-alfa- mutta ei IFN-lambda1:n neutralointi esti HHV-6B:n aiheuttaman Th1-vasteiden voimistumisen MLR:ssä, mutta ei vaikuttanut HHV-6:n aiheuttamaan Th2-vasteiden vaimentamiseen. Vastaavasti TLR9:n esto kumosi HHV-6B:n vaikutukset Th1/Th2-tasapainoon. Lisäksi IFN-alfa mutta ei IFN-lambda1 edisti IFN-gamma-tuotantoa ja esti IL-5:n ja IL-13:n tuotantoa puhdistetuissa CD4+ T-soluissa. IFN-lambda1:n vaikutuksen puuttuminen korreloi IFN-lambda-reseptorin IL-28Ralfa-ketjun puuttumisen kanssa sekä lepotilassa olevien että aktivoituneiden CD4+ T-solujen solupinnalta. Päätelmämme on, että inaktivoitu HHV-6B on voimakas IFN-lambda1:n indusoija plasmasytoidisessa DC:ssä ja että tämä induktio on TLR9-riippuvainen. Ihmisen CD4+ T-solut eivät kuitenkaan ilmentäisi IFN-lambda-reseptoria ja olisivat vastustuskykyisiä IFN-lambda1-hoidolle. HHV-6B:n aiheuttamat muutokset Th1/Th2-tasapainossa välittyvät sen sijaan pääasiassa TLR9:n ja IFNalfa:n kautta. Sitaatti: Nordströ m I, Eriksson K (2012) HHV-6B indusoi IFN-Lambda1-vasteita Cord plasmasytoidisissa dendriittisoluissa TLR9:n kautta. PLoS ONE 7(6): e38683.

**Tulos**

HHV-6B indusoi IFN-Lambda1-vasteita Cord-plasmasytoidisissa dendriittisoluissa TLR9:n kautta.

**Esimerkki 1.4930**

Golgin laitteistokompleksi (GA) on keskeinen organelli, joka osallistuu useisiin lysosomeihin, plasmakalvoille ja eritykseen tarkoitettujen polypeptidien posttranslationaalisiin modifikaatioihin. Kuten tässä laboratoriossa on raportoitu, rotan aivojen tietyissä astrosyyteissä on GA:n sisäkkeitä paitsi perikarioissa myös prosesseissa. Tutkiaksemme tarkemmin, minkä tyyppiset astrosyytit sisältävät GA:ta prosesseissa, teimme tämän tutkimuksen käyttäen rotan astrosyyttien primaariviljelmiä ja organelleille spesifisiä vasta-aineita GA:ta ja karkeaa endoplasmista retikulumia (RER) vastaan. Vaikka kaikkien solujen perikaria sisälsi GA:n elementtejä, vain yksi prosessi tyypin I astrosyyttien alaryhmässä, joka oli negatiivinen vasta-aineille A2B5 ja HNK-1, sisälsi GA:ta. Sen sijaan RER:n elementtejä löytyi perikaryasta ja kaikista prosesseista. Vahvistaaksemme, että prosessien immunovärjäytyneet rakenteet edustavat todellakin GA:ta, altistimme viljelmät Brefeldin A:lle (BFA), erittymisen estäjälle, joka hajottaa GA:n ja jakaa sen uudelleen RER:iin. Havaitsimme, että BFA häiritsi sekä perikarion että prosessien GA:ta. Astrosyytit olivat kuitenkin vastustuskykyisiä pitkille inkubaatioille BFA:n kanssa, kun taas vastaava käsittely tappoi viljeltyjä fibroblasteja ja PC-12-soluja. Lisäksi astrosyyteissä, jotka altistuivat BFA:lle useiden päivien ajan, gliafibrillaarisen happaman proteiinin (GFAP) herkkä verkko korvattiin suurilla perinukleaarisilla proteiinimassoilla. Nämä havainnot osoittavat, että tyypin I astrosyyttien osajoukolla on yksi prosessi, jossa on GA:n elementtejä. Ehdotamme, että tämä GA:n erikoistuminen voi liittyä näiden solujen vielä tunnistamattomiin erittäviin tai proteiinien käsittelytoimintoihin. Astrosyyttien resistenssi BFA:lle ja lääkkeen aiheuttamat silmiinpistävät muutokset niiden sytoskeletissä voivat edistää BFA:n vaikutusmekanismia (-mekanismeja) koskevia tutkimuksia.

**Tulos**

AIVOTUTKIMUS Golgin laitteiston prosessien polariteetti tyypin I astrosyyttien osapopulaatiossa.

**Esimerkki 1.4931**

Tavoite: Tutkimuksessa arvioitiin vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) sairastavien raskaana olevien naisten raskaus- ja perinataalituloksia. Tutkimusasetelma: Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki raskaana olevat naiset (12), jotka sairastuivat SARSiin Hongkongissa 1. helmikuuta ja 31. heinäkuuta 2003 välisenä aikana. Raskauden ja perinataalitulokset kerättiin. Viruksen perinataalisen siirtymisen todisteet arvioitiin SARSiin liittyvän koronaviruksen käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiolla napanuoraverestä, istukkakudoksesta ja vastasyntyneen myöhemmästä serologisesta seurannasta. Tulokset: 12 potilaan joukossa oli kolme kuolemantapausta, joten kuolleisuusaste oli 25 prosenttia. Neljä niistä seitsemästä potilaasta (57 %), jotka saivat synnytyksen ensimmäisen kolmanneksen aikana, sai spontaanin keskenmenon. Neljä niistä viidestä potilaasta, jotka tulivat raskauteen 24 raskausviikon jälkeen, synnytettiin ennenaikaisesti. Kaksi äitiä toipui synnytyksestä ilman synnytystä, mutta heidän jatkoraskauksiaan vaikeutti kohdunsisäinen kasvun hidastuminen. Yhdelläkään vastasyntyneellä ei ollut kliinistä SARSia, ja kaikki tutkimukset olivat negatiivisia SARSin suhteen. Päätelmät: Raskaudenaikaiseen SARSiin liittyy runsaasti spontaaneja keskenmenoja, ennenaikaisia synnytyksiä ja kohdunsisäisen kasvun rajoittumista. Näille äideille syntyneillä lapsilla ei ole näyttöä perinataalisesta SARS-tartunnasta.

**Tulos**

Vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää sairastavien naisten raskaus ja perinataalitulokset

**Esimerkki 1.4932**

Interleukiini!01 aktivoi luonnollisia tappajasoluja ja edistää Th0-CD3¦-solujen erilaistumista^ se on kriittinen tekijä virusimmuniteetissa[ IL!01]. erittävät antigeenin esittelevät solut, mukaan lukien dendriittisolut\ makrofagit ja astrosyytit\ sekä kudoksissa että sekundaarisissa lymfaattisissa elimissä[ Kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet, että sytokiinin antaminen aktivoi nopeasti sekä synnynnäisen että spesifisen immuunivasteen^ tämä johtaa tehostuneeseen isännän soluvasteet ja yleensä\ edistää viruksen puhdistumista ja isännän toipumista infektiosta[ Yhteenveto monien laboratorioiden havainnoista\, jotka tutkivat virusimmuniteettia sekä RNA- että DNA-pohjaisia patogeenejä vastaan\[ Þ 0887 Elsevier Science Ltd[ All rights reserved[ Avainsanat] Interleukiini!01 = virusinfektio = signaalinsiirto = synnynnäinen immuniteetti = hankittu immuniteetti [[

**Tulos**

IL-12 ja virusinfektiot

**Esimerkki 1.4933**

Kohdesolujen plasmakalvossa olevan kolesterolin on osoitettu olevan tärkeää SARS-CoV:n tartunnan kannalta. Osoitamme, että kolesterolin vähentäminen metyyli-β-syklodekstriinillä (mβCD) vaikuttaa SARS-CoV:n infektioon samassa määrin kuin SARS-CoV:n pintaglykoproteiini S:ää (VSV-ΔG-S) sisältävien vesicular stomatitis -virukseen perustuvien pseudotyyppien infektio. Näin ollen kolesterolin merkitys SARS-CoV-infektiossa voidaan osoittaa S-proteiinille, eivätkä muut koronaviruksen proteiinit vaikuta siihen. On ollut ristiriitaisia raportteja siitä, esiintyykö SARS-CoV:n solureseptori angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:ta (ACE2) detergentinkestävissä kalvodomeeneissa vai ei. Havaitsimme, että ACE2 puhdistuu sekä Vero E6- että Caco-2-soluista yhdessä detergentinkestävien kalvojen merkkiproteiinien kanssa, mikä tukee käsitystä, jonka mukaan kolesterolirikkaat mikroalueet tarjoavat alustan, joka helpottaa S-proteiinin tehokasta vuorovaikutusta solureseptorin ACE2:n kanssa. Ymmärtääksemme kolesterolin osallisuutta viruksen elinkaaren alkuvaiheissa sovellimme solupohjaista sitoutumistestiä S-proteiinia ilmentävillä soluilla ja soluilla, jotka sisälsivät angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:ta (ACE2). Vaihtoehtoisesti käytimme vuorovaikutuskumppanina liukoista S-proteiinia. Kolesterolin poistaminen ACE2:ta ilmentävistä soluista vähensi S:ää ilmentävien solujen sitoutumista 50 prosentilla, kun taas liukoisen S-proteiinin sitoutumiseen ei vaikuttanut. Tämä tulos viittaa siihen, että optimaalinen infektio edellyttää moniarvoista vuorovaikutusta viruksen kiinnittymisproteiinin ja solureseptorien välillä.

**Tulos**

Kolesterolirikkaiden kalvomikroalueiden merkitys SARS-koronaviruksen S-proteiinin ja solureseptorin angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n vuorovaikutuksessa.

**Esimerkki 1.4934**

Taustaa: Sepsis on vakava sairaus, joka vaatii oikea-aikaista ja asianmukaista antibioottihoitoa. Veriviljelyä pidetään sepsiksen etiologisen diagnoosin kultaisena standardina, mutta sen herkkyys on alhainen ja käsittelyaika pitkä. Nukleiinihappojen amplifikaatiotestejä (NAAT) on kehitetty lyhentämään aiheuttajamikrobien tunnistamiseen kuluvaa aikaa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kahden kaupallisen NAAT-testin kliinistä hyödyllisyyttä päivystysosaston päivittäisessä käytännössä sepsistä epäilevillä potilailla. Menetelmät: Kuuden viikon aikana verinäytteet kerättiin peräkkäin kaikilta aikuisilta potilailta, jotka otettiin yleiseen päivystyspoliklinikkaan epäiltynä yhteisöstä alkunsa saaneesta sepsiksestä ja joille annettiin suonensisäisiä antibiootteja. Perinteisten veriviljelyjen ohella kokoverinäytteille tehtiin multipleksi-PCR (Magicplex™), kun taas veriviljelypulloista otettuja osia käytettiin mikroarray-pohjaiseen määritykseen (Prove-it™) perustuvaan analyysiin. Kaksi infektiolääkäriä määritteli tunnistettujen organismien etiologisen merkityksen kliinisen esityksen ja odotetun patogeenisuuden perusteella. Tulokset: Sepsisepäilyjen 382 episodista kliinisesti merkitykselliset mikrobit havaittiin veriviljelyllä 42 episodissa (11 %), multipleksi-PCR:llä 37 episodissa (9,7 %) ja mikrosarjamäärityksellä 32 episodissa (8,4 %). Vaikka yhdenmukaisuus veriviljelyn kanssa oli kohtalainen (kappa 0,50), multipleksi-PCR lisäsi diagnostista arvoa havaitsemalla ajoissa 15 kliinisesti merkityksellistä löydöstä veriviljelynegatiivisista näytteistä. Mikrosirun tulokset vastasivat hyvin veriviljelytuloksia (kappa 0,90), mutta ne olivat saatavilla vain vähän ennen veriviljelytuloksia. Päätelmät: NAAT-testien käyttö kokoverinäytteissä nykyisten viljelyyn perustuvien menetelmien lisäksi tarjoaa kliinistä lisäarvoa, sillä niiden avulla voidaan havaita veriviljelyssä havaitsematta jääneet organismit. NAAT-testien avulla havaittujen löydösten etiologista merkitystä olisi kuitenkin tulkittava varovaisesti, sillä suuri analyyttinen herkkyys voi lisätä löydöksiä, jotka eivät välttämättä vastaa kliinistä diagnoosia.

**Tulos**

Kaupallisten nukleiinihappojen monistustestien kliininen arviointi sepsistä epäilevillä potilailla.

**Esimerkki 1.4935**

Taustaa: Kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta (FIP) pidetään luonnossa esiintyvässä muodossaan erittäin kuolemaan johtavana, vaikka jopa 36 prosenttia kissoista kestää taudin kokeellisen tartunnan jälkeen, mikä viittaa siihen, että kissat voivat myös luonnossa vastustaa FIP:n kehittymistä FIP-viruksen (FIPV) aiheuttaman tartunnan yhteydessä. Aiemmissa kokeellisissa FIPV-infektiotutkimuksissa on esitetty, että soluvälitteisellä immuniteetilla on merkitystä FIP:n kehittymisen vastustamisessa. Tässä kokeellisessa FIPV-infektiotutkimuksessa, joka tehtiin spesifisistä patogeeneistä vapailla (SPF) kissanpennuilla, kuvataan pitkäkestoisia T-soluvasta-aineita ja kliinisiä tuloksia, jotka vaihtelevat nopeasta etenemisestä, hitaasta etenemisestä ja taudin vastustuskyvystä. Tulokset: Erot taudin lopputuloksissa antoivat mahdollisuuden tutkia T-solujen immuniteetin merkitystä FIP:lle, joka määräytyy T-solujen alaryhmien proliferaation perusteella eri virusantigeeneillä stimuloinnin jälkeen. Veren valkosolujen, lymfosyyttien ja T-solujen kokonaismäärän havaittiin pienentyneen primaarisen akuutin infektion aikana kaikissa koeryhmissä, mukaan lukien kissat, jotka selvisivät ilman kliinistä FIP:tä. Myös virusperäiset T-soluvasteet varhaisen primaari-infektion aikana olivat samankaltaisia FIP:n kehittäneiden kissojen ja terveenä säilyneiden kissojen välillä. Akuutin infektion myöhemmässä vaiheessa havaittiin virusperäisten T-soluvasteiden palautumista niiden kissojen osajoukossa, jotka selvisivät pidempään tai kestivät taudin, verrattuna kissoihin, joilla tauti eteni nopeasti. FIP:n sairastaneilla kissoilla havaittiin voimakkaampia T-soluvasteet imusolmukkeissa kuin veressä loppuvaiheessa. Ensitartunnasta selvinneet kissat altistettiin toisen kerran patogeeniselle FIPV:lle ja testattiin neljän viikon ajan viruslääkkeiden T-soluvasteet. Yhdeksälle kymmenestä uudelleen haastatellusta kissasta ei kehittynyt FIP:tä tai T-solujen köyhtymistä, ja kaikki kissat osoittivat antiviraalisia T-soluvasteita useina ajankohtina uudelleen haastamisen jälkeen. Päätelmät: Yhteenvetona voidaan todeta, että lopullisia adaptiivisia T-soluvasteita, jotka ennustavat taudin lopputulosta, ei havaittu primaarisen FIPV-infektion alkuvaiheessa. Viruksen vastaisten T-soluvasteiden ilmaantuminen toisen FIPV-altistuksen jälkeen osoitti kuitenkin, että soluvälitteinen immuniteetti osallistuu FIPV-infektion ja taudin etenemisen hallintaan. Viruksen ja isännän väliset vuorovaikutukset FIPV-infektion hyvin varhaisessa vaiheessa edellyttävät lisätutkimuksia, jotta selvitetään isännän vastustuskykyä FIPV:tä vastaan.

**Tulos**

Antiviraalisten T-soluvasteiden karakterisointi laboratoriokissojen primaarisen ja sekundaarisen haastamisen aikana kissan tarttuvalla vatsakalvotulehdusviruksella (FIPV).

**Esimerkki 1.4936**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tehdä molekyyliepidemiologinen tutkimus enterotoksigeenisestä Escherichia coli -bakteerista (ETEC) K99 ja Salmonella spp:stä vastasyntyneiden vasikoiden ripulitautien yhteydessä. Ulostenäytteitä otettiin 220 ripuloinneista kärsivältä vasikalta yhdeksältä tilalta, jotka kuuluivat neljään kuvernementtiin Keski- ja Pohjois-Egyptissä. E. coli- ja Salmonella spp. -isolaatit tutkittiin E. coli K99:n ja Salmonella spp:n varalta PCR:llä. ETEC K99 -bakteeri löydettiin 20:stä (10,36 %) 193:sta isolaatista, kun taas Salmonella spp. löydettiin yhdeksästä vasikasta (4,09 %). Monimuuttujaista logistista regressiota käytettiin molempiin infektioihin liittyvien riskitekijöiden arviointiin. ETEC K99:n esiintymiseen vaikuttivat merkittävästi ikä (P < 0,01; OR: 1,812; CI 95 %: 0,566-1,769), ternimaidon ruokintakäytäntö (P < 0,01; OR: 5,525; CI 95 %: 2,025-15,076), rotavirusinfektio (P < 0,001; OR: 2,220; CI 95 %: 0,273-1.251), raskaana olevien emojen rokottaminen yhdistetyllä rotavirus-, koronavirus- ja E. coli -rokotteella (K99) (P < 0,001; OR: 4,753; CI 95 %: 2,124-10,641) ja E-vitamiinin ja seleenin antaminen raskaana olevalle emolle (P < 0,01; OR: 3,933; CI 95 %: 0,703-1,248). Salmonella spp. -tartuntaan havaittiin, että eläinten ikä (P < 0,05; OR: 0,376; CI 95 %: 0,511-1,369), hygienia (P < 0,05; OR: 0,628; CI 95 %: 1,729-5,612) ja alue (P < 0,01; OR: 0,970; CI 95 %: 0,841-1,624) vaikuttivat merkittävästi. Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat PCR:n merkityksen nopeana, tehokkaana ja luotettavana välineenä ETEC:n ja Salmonella spp:n seulonnassa, kun kyseessä on eriytymätön vasikkaripuli. Lisäksi ripulia aiheuttavien bakteerien leviämiseen liittyvien riskitekijöiden tunnistaminen voi olla hyödyllistä sopivien ennaltaehkäisy- ja valvontamenetelmien kehittämiseksi.

**Tulos**

Enterotoksigeenisten Escherichia coli- ja Salmonella spp. -bakteerien molekyylitutkimus ja riskitekijät Egyptin vastasyntyneiden vasikoiden ripulitautien yhteydessä.

**Esimerkki 1.4937**

Neljää Massachusetts-tyyppistä (Mass-tyyppistä) tarttuvan keuhkoputkentulehduksen koronaviruksen (IBV) kantaa verrattiin geneettisesti patogeenisiin M41- ja H120-rokotekantoihin käyttäen täydellisiä genomisekvenssejä. Tuloksista kävi ilmi, että kannat ck/CH/LNM/091017 ja ck/CH/LDL/101212 olivat läheistä sukua H120-rokotteelle, mikä viittaa siihen, että ne saattavat edustaa rokotekantojen uudelleen eristettyjä kantoja tai rokotekantojen muunnoksia, jotka ovat syntyneet useiden kanojen välityksellä tapahtuneiden pistemutaatioiden kasautumisen seurauksena. Sitä vastoin kannoilla ck/CH/LHLJ/07VII ja ck/CH/LHLJ/100902 oli läheinen geneettinen yhteys patogeeniseen M41-kantaan. Lisäksi on tunnistettu molekyylimarkkereita, jotka erottavat toisistaan kenttä- ja rokotevirukset (tai rokotteen kaltaiset Mass-tyyppiset virukset), minkä avulla kenttä- ja rokotekannat voidaan ehkä erottaa toisistaan diagnostisia tarkoituksia varten. Fylogeneettisessä analyysissä ja täyspitkien genomien ja yhdeksän geenin pareittaisessa vertailussa havaittiin rekombinaatiotapahtumia kannan CK/VH/LHLJ/07VII genomissa, mikä viittaa siihen, että tämä virus on peräisin M41- ja H120-tyyppisten kantojen välisistä rekombinaatiotapahtumista nukleokapsidigeenien (N) 3 0-päässä sijaitsevassa kytkentäkohdassa. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen kerta, kun todisteita Mass-tyyppisten patogeenisten ja rokotteiden IBV-kantojen välisestä evoluutiosta ja luonnollisesta rekombinaatiosta kenttäolosuhteissa on dokumentoitu. Nämä havainnot tarjoavat tietoa Mass-tyypin IB-koronavirusten synnystä ja evoluutiosta, ja ne voivat auttaa selittämään Mass-tyypin IBV:n ilmaantumista kanaparvissa kaikkialla maailmassa.

**Tulos**

Neljän Massachusetts-tyyppisen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen koronaviruksen genomin vertaileva analyysi paljastaa uuden Massachusetts-tyyppisen kannan ja todisteita luonnollisesta rekombinaatiosta genomissa.

**Esimerkki 1.4938**

[3H]noradrenaliinin ([3H]NA) ja sen hapettumistuotteiden kertymistä tutkittiin aivojen astrosyyttien primaariviljelmissä. Radiomerkityn katekoliamiinin ([3H]NA ja hapettumistuotteet) kertymistä astroglioihin lisäsi mangaani tai rauta, mutta sitä estivät merkitsemätön NA, dopamiini tai askorbaatti. Radioaktiivisuuden kudos:väliaine-suhteet kasvoivat, kun solunulkoinen [3H]NA hapettui. Kun solunulkoinen hapettuminen estettiin askorbaatilla, mikä vahvistettiin korkean suorituskyvyn nestekromatografialla, jossa oli sähkökemiallinen havaitseminen, joko ouabaiinin esikäsittely tai nimellisesti Na\*-vapaa inkubaatioalusta esti noin puolet rotan (mutta ei hiiren) astrosyyttien spesifisestä [3H]NA:n kertymisestä. Nämä havainnot viittaavat siihen, että neurologiset vasteet hivenmetalleille ja askorbaatille voivat johtua näiden aineiden vaikutuksista solunulkoisten katekoliamiinien puhdistumiseen. Astrosyytit voivat kerätä NA:n hapettumistuotteita nopeammin kuin ne ottavat itse NA:ta, mutta askorbaatti fysiologisissa pitoisuuksissa estää hapettumisprosessin solunulkoisessa nesteessä. Lisäksi askorbaatin läsnä ollessa Na+-riippuvainen kuljetus välittää merkittävän osan NA:n kertymisestä rotan astrosyytteihin.

**Tulos**

Noradrenaliinin ja sen hapettumistuotteiden kertyminen viljeltyjen jyrsijän astrosyyttien avulla

**Esimerkki 1.4939**

Kausivaihtelu on monimutkainen luonnonvoima, joka vaikuttaa moniin prosesseihin luonnonvaraisissa eläinpopulaatioissa. Erityisesti demografisten prosessien kausivaihtelut voivat vaikuttaa merkittävästi patogeenin pysyvyyteen näissä populaatioissa. Lisäksi tietokonesimulaatioissa on jo pitkään havaittu, että kausittaisten häiriöiden vaikutuksesta isäntä-patogeeni-systeemissä voi esiintyä monimutkaista dynamiikkaa, mukaan lukien siirtyminen kaaokseen, kun kausittaisen häiriön suuruus kasvaa. Tässä asiakirjassa kehitämme kausittaisen häiriön alaisen alttius-tartunnan saaneen ja palautuneen lintuinfluenssan mallin merilintukoloniassa. Mallin numeeriset simulaatiot johtavat kaoottisiin toistuviin epidemioihin parametrien osalta, jotka kuvastavat lintuinfluenssan ekologiaa merilintupopulaatiossa, ja tarjoavat siten tapaustutkimuksen kaaoksesta isäntä-patogeenijärjestelmässä. Esitämme tietokoneavusteisen selvityksen kaaoksen olemassaolosta mallissa käyttäen menetelmiä, jotka perustuvat topologisen hyperbolisuuden käsitteeseen. Lähestymistapamme selventää kaaoksen geometriaa mallin vaiheavaruudessa ja tarjoaa siten mekanismin tartunnan pysyvyydelle. Lopuksi totean, että tässä artikkelissa kuvatut menetelmät voidaan välittömästi laajentaa koskemaan muita infektioita ja isäntiä, myös ihmisiä.

**Tulos**

Matemaattis-biologinen kaaos kausiluonteisesti häiriintyneessä SIR-mallissa: lintuinfluenssa merilintukoloniassa esimerkkinä.

**Esimerkki 1.4940**

Taustaa Keuhkokuume on alle 5-vuotiaiden lasten yleisin kuolinsyy. Tässä tutkimuksessa arvioimme nuorten afrikkalaisten ja aasialaisten lasten keuhkokuumeen syitä käyttämällä kliinisiin ja mikrobiologisiin löydöksiin sovellettuja uusia analyysimenetelmiä. Teimme monipaikkaisen, kansainvälisen tapaus-verrokkitutkimuksen yhdeksässä tutkimuskohteessa seitsemässä maassa: Bangladesh, Gambia, Kenia, Mali, Etelä-Afrikka, Thaimaa ja Sambia. Kaikki kohteet osallistuivat tutkimukseen 24 kuukauden ajan. Tapaukset olivat 1-59 kuukauden ikäisiä lapsia, jotka otettiin sairaalaan vakavan keuhkokuumeen vuoksi. Kontrolliryhmät olivat ikäryhmäänsä vastaavia lapsia, jotka valittiin satunnaisesti tutkimuspaikkoja ympäröivistä yhteisöistä. Nenänielun ja suunielun (NP-OP), virtsan, veren, indusoidun ysköksen, keuhkoaspiraatin, pleuranesteen ja mahalaukun aspiraatin näytteet tutkittiin viljelmillä, multipleksi-PCR:llä tai molemmilla. Ensisijaiset analyysit rajattiin tapauksiin, joilla ei ollut HIV-infektiota ja joilla oli epänormaali rintakehän röntgenkuva, sekä kontrolleihin, joilla ei ollut HIV-infektiota. Sovelsimme Bayesin osittaista piilevää luokka-analyysiä arvioidaksemme etiologisten tekijöiden todennäköisyyksiä yksilö- ja populaatiotasolla ja sisällytimme tapaus- ja kontrollitiedot. Tulokset 15. elokuuta 2011 ja 30. tammikuuta 2014 välisenä aikana otimme mukaan 4232 tapausta ja 5119 yhteisön kontrollia. Ensisijaiseen analyysiryhmään kuuluivat 1769 (41-8 % 4232:sta) tapausta, joilla ei ollut HIV-infektiota ja joiden rintakehän röntgenkuvat olivat positiiviset, ja 5102 (99-7 % 5119:stä) yhteisön kontrolleja, joilla ei ollut HIV-infektiota. Hinkuyskää esiintyi 555:llä (31-7 %) 1752 tapauksesta (vaihteluväli alueittain 10-6-97-3 %). Tapausten 30 päivän kuolleisuusaste oli 6-4 % (114 tapausta 1769 tapauksesta). Veriviljelyt olivat positiivisia 56:ssa (3-2 %) 1749 tapauksesta, ja Streptococcus pneumoniae oli yleisin eristetty bakteeri (19 [33-9 %] 56:sta). Mycobacterium tuberculosis 5-9 prosentissa (3-9-8-3). Virukset olivat harvinaisempia (54-5 %, 95 % CrI 47-4-61-5 vs. 68-0 %, 62-7-72-7) ja bakteerit yleisempiä (33-7 %, 27-2-40-8 vs. 22-8 %, 18-3-27-6) erittäin vaikeissa keuhkokuumetapauksissa kuin vaikeissa tapauksissa. RSV:llä oli kaikista taudinaiheuttajista suurin etiologinen osuus (31-1 %, 95 % CrI 28-4-34-2). Ihmisen rinoviruksen, ihmisen metapneumovirus A:n tai B:n, ihmisen parainfluenssaviruksen, S pneumoniae:n, M tuberkuloosin ja H influenzae:n osuus etiologisesta jakaumasta oli 5 % tai enemmän. Havaittiin eroja iän mukaan jaotelluissa etiologisissa osuuksissa Bordetella pertussis -bordellan, parainfluenssatyyppien 1 ja 3, parechovirus-enteroviruksen, P jirovecii -viruksen, RSV:n, rinoviruksen, Staphylococcus aureus -bakteerin ja S pneumoniaen osalta sekä eroja vakavuuden mukaan RSV:n, S aureus -bakteerin, S pneumoniaen ja parainfluenssatyypin 3 osalta. Kunkin paikan kymmenen johtavaa taudinaiheuttajaa muodostivat 79 prosenttia tai enemmän paikan etiologisesta osuudesta. Tulkinta Tutkimuksessamme pieni joukko taudinaiheuttajia aiheutti suurimman osan sairaalahoitoa vaativista keuhkokuumetapauksista. Eräiden patogeenien ennaltaehkäisyllä ja hoidolla voitaisiin vaikuttaa merkittävästi lapsuusiän keuhkokuumeen tuloksiin.

**Tulos**

Sairaalahoitoa vaativan vakavan keuhkokuumeen syyt afrikkalaisilla ja aasialaisilla lapsilla, joilla ei ole HIV-infektiota: monikansallinen tapaus-verrokkitutkimus PERCH PERCH-tutkimusryhmä

**Esimerkki 1.4941**

Koronavirus lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) aiheuttaa taloudellisia uhkia siipikarjatiloille kaikkialla maailmassa, sillä se vaikuttaa sekä liha- että munivien lintujen suorituskykyyn. Viimeaikaisten IBV:iden evoluution määrittelemiseksi Iranissa tehtiin geneettinen analyysi, joka perustui S1-geenin hypervariaabeliin nukleotidisekvenssiin. Hengityskanavan pyyhkäisynäytteet kerättiin 170 broileriparvesta vuoden 2017 aikana. Kymmenen henkitorven pyyhkäisynäytettä kustakin parvesta yhdistettiin. Testatuista 170 parvesta 84,71 prosenttia osoittautui positiivisiksi. Fylogeneettinen puuanalyysi paljasti D274:n esiintymisen ensimmäistä kertaa Iranissa. IS/1494/06 osoittautui hallitsevaksi broileritiloilla esiintyväksi IBV-tyypiksi, jonka esiintyvyys oli huomattavasti suurempi kuin muiden neljän genotyypin. Kun otetaan huomioon QX-tyypin esiintyvyyden vaihtelut viime vuosina, jatkuva seuranta on tarpeen taloudellisten seurausten vähentämiseksi munivien kanojen ja broilerien tiloilla. Tulokset korostavat, että on tärkeää käyttää muuttuneita rokotusstrategioita, jotka on mukautettu muuttuvaan tautitilanteeseen.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen genotyypin määritys Iranissa: D274:n havaitseminen ja genotyyppien määrän muuttuminen.

**Esimerkki 1.4942**

Proteomitutkimus voi olla hyödyllinen keino tunnistaa kohteita erilaisten tartunnanaiheuttajien tunnistamiseksi ja hoitamiseksi. Tämä pätee erityisesti uusista infektioista vastuussa oleviin tai biopuolustuksen kannalta tärkeisiin taudinaiheuttajiin. Avainsanat käänteisfaasiproteiinimikrosarja; massaspektrometria; proteiini-proteiini-interaktiot. Kirjeenvaihto Virukset ovat kehittäneet lukuisia ja tyylikkäitä strategioita manipuloidakseen isäntäsolun koneistoa tuottavan infektiokierron aikaansaamiseksi. Virusproteiinien ja isännän proteiinien vuorovaikutuksella on tärkeä rooli infektiossa ja patogeneesissä, ja usein se ohittaa isännän perinteiset puolustuskeinot, kuten interferonivasteen ja apoptoosin. Isännän ja viruksen proteiinien vuorovaikutusta voidaan tutkia erilaisilla proteomiikan lähestymistavoilla, jotka vaihtelevat geneettisistä ja biokemiallisista menetelmistä laajamittaisiin korkean läpimenon tekniikoihin. Isännän ja viruksen proteiinien välisiin proteiinivuorovaikutuksiin vaikuttavat suuresti isännän signaalinvälitysreitit. Tässä katsauksessa keskitymme vertailemaan eri tekniikoilla saatua proteomitietoa ja sitä, miten niiden yhdistämistä voidaan käyttää määritettäessä isännän infektiovasteen toiminnallista puolta. Käymme lyhyesti läpi ja arvioimme tekniikoita, joita käytetään viruksen ja isännän vuorovaikutuksen selvittämiseksi, ja keskitymme ensisijaisesti proteiinimikrosarjoihin (PMA) ja massaspektrometriaan (MS) mahdollisina välineinä uusien terapeuttisten kohteiden löytämisessä. Koska monet potentiaaliset molekyylimarkkerit ja -kohteet ovat proteiineja, proteomisen profiloinnin odotetaan tuottavan selkeämpiä ja suorempia vastauksia toiminnallisiin ja farmakologisiin kysymyksiin.

**Tulos**

Proteomistrategiat uusien diagnostisten ja terapeuttisten kohteiden löytämiseksi tartuntatauteja varten.

**Esimerkki 1.4943**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luonnehtia ternimaidolla ruokittujen jersey-vasikoiden suonensisäisen Escherichia coli O111:H8 -tartunnan annosriippuvuutta ja tunnistaa mahdolliset septikemiaa indikoivat biokemialliset merkkiaineet. Kahdeksantoista 3 viikon ikäistä ternimaitoa saanutta Jersey-vasikkaa satunnaistettiin täysin yhden kuudesta E. coli O111:H8 -annoksesta. Haasteannokset olivat 0, 1,5 × 10 5, 1,5 × 10 6, 1,5 × 10 7, 1,5 × 10 8 ja 1,5 × 10 9 pesäkkeitä muodostavaa yksikköä (CFU), jotka annettiin suonensisäisesti boluksena 5 ml:aan steriiliä isotonista suolaliuosta. Perifeeriset verinäytteet kerättiin 0, 2, 4, 8, 12, 24 ja 48 tunnin kuluttua haasteesta biokemiallisia analyysejä, leukosyyttien kokonaismäärää ja differentiaalianalyysejä varten. Peräsuolen lämpötilat kerättiin 5 minuutin välein kiinnitettävillä peräsuolen lämpötila-antureilla, ja tuntikeskiarvot laskettiin 2 d ennen haastetta ja 2 d sen jälkeen. Kaikki vasikat selvisivät hengissä 48 tunnin tarkkailujakson ajan haasteen jälkeen. Vasikoilla, joille annettiin 1,5 × 10 8 ja 1,5 × 10 9 CFU:ta, esiintyi sairauskäyttäytymistä (P < 0,01), joka alkoi 0,5 tuntia haasteen jälkeen ja palautui vertailuvasikoiden tasolle kuuteen ja 32 tuntiin mennessä vasikoilla, joille annettiin 1,5 × 10 8 ja 1,5 × 10 9 CFU:ta. Leukosyyttien kokonaismäärässä sekä plasman glukoosi- ja sinkkipitoisuuksissa oli hoidon ja ajan vuorovaikutusta (P < 0,01). Vasikoilla, joille annettiin 1,5 × 10 8 ja 1,5 × 10 9 CFU:ta, oli leukopeniaa, joka alkoi 2 tunnin kuluttua haasteesta ja palautui samanlaiseksi kuin vertailuvasikoilla 24 tunnin kuluessa. Lisäksi näillä vasikoilla oli hypoglykemiaa 4-12 tunnin kuluttua haasteesta, ja hypoglykemian aste oli käänteisesti verrannollinen E. coli -bakteerin annokseen. Kaikkien E. coli -bakteerin saaneiden vasikoiden plasman sinkkipitoisuudet laskivat, ja niiden suuruus oli kääntäen verrannollinen annokseen. Käsittelyn ja ajan välillä oli interaktioita (P < 0,001) haastetta seuranneen rektalämpötilan suhteen. Kaikille E. coli -bakteerin saaneille vasikoille kehittyi kuumeinen reaktio, mutta reaktion voimakkuus ja kesto riippuivat haasteannoksesta. Nämä tiedot osoittavat, että vasikoilla, joille annettiin suonensisäisesti 1,5 × 10 8 ja 1,5 × 10 9 CFU E. coli O111:H8 -bakteeria, ilmeni välittömästi septikemiaan viittaavia kliinisiä ja biokemiallisia oireita. Vasikoilla, joille annettiin 1,5 × 10 7 tai vähemmän E. coli -bakteeria, oli kuitenkin kuumeinen reaktio, mutta niille ei kehittynyt septikemiaa. Veren glukoosi- ja sinkkipitoisuudet voivat olla annoksesta riippuvaisia indikaattoreita, joiden avulla voidaan mahdollisesti erottaa toisistaan septinen vasikka ja ei-sepsisevä vasikka.

**Tulos**

Laskimonsisäisen Escherichia coli -annoksen vaikutukset ternimaitoa saaneiden jersey-vasikoiden patofysiologiseen vasteeseen

**Esimerkki 1.4944**

Taustaa: Luonnonvaraiset linnut ovat tärkeä, mutta jossain määrin vähän tutkittu uusien taudinaiheuttajien varasto. Käytimme puolueettomia sekvensointimenetelmiä virusten löytämiseksi rannikkolintunäytteistä Delawaren lahdelta, Yhdysvalloista, joka on tärkeä ruokailualue tuhansille muuttolinnuille. Tulokset: Rantalintujen ulostenäytteiden analyysi osoitti uuden astroviruksen ja koronaviruksen esiintymisen. Sanderling-näytteestä löytyi sekvenssejä, jotka olivat etäisesti homologisia lintujen nefriittiviruksen 1 kanssa, joka on siipikarjan akuuttia nefriittiä aiheuttava astrovirus. Punajalkaviklonäytteestä löytyi sekvenssejä, jotka olivat homologisia deltacoronavirusten kanssa. Päätelmät: Löydöksemme korostavat rantalintujen merkitystä virusreservaattorina ja tarvetta seurata tarkoin luonnonvaraisten lintujen populaatioita uusien virusvarianttien ilmaantumisen varalta.

**Tulos**

Uusi koronavirus ja astrovirus Delaware Bayn rantalinnuissa.

**Esimerkki 1.4945**

Kliinisesti terveiden ruskean norjalaisen rotan (BN) seerumin ja aivoselkäydinnesteen näytteitä, jotka oli inokuloitu intraserebraalisesti koronavirus JHM:llä, analysoitiin veri-aivoesteen (BBB) tilan ja intratekaalisen synteesin sekä immunoglobuliinien (Ig) isoelektrisen jakautumisen osalta. Ig:n lisääntynyttä suhdetta CSF:n ja seerumin välillä ehjän BBB:n yhteydessä ei koskaan havaittu, jos virusspesifisiä vasta-aineita ei syntetisoitu intratekaalisesti. Affiniteettivälitteinen immunoblot-analyysi paljasti virusspesifisten vasta-aineiden laajan kuvion, johon oli sulautettu rajoitetun heterogeenisuuden klustereita, mutta ei merkkejä oligoklonaalisesta Ig-tuotannosta, joka ei olisi virusspesifistä. Näiden tietojen perusteella pääteltiin, että BN-rotat kontrolloivat JHM-viruksen aivonsisäistä leviämistä tehokkaasti voimakkaalla paikallisella virusspesifisellä vasta-ainevasteella ja estävät siten kliinisesti ilmeisen taudin.

**Tulos**

Intratekaalisen humoraalisen immuunivasteen analyysi ruskeilla norjalaisilla (BN) rotilla, jotka on infektoitu hiiren koronaviruksella JHM.

**Esimerkki 1.4946**

Taustaa: Viime hetken matkustajat aiheuttavat haasteita terveydenhuollon tarjoajille, koska heillä ei välttämättä ole riittävästi aikaa suositeltujen rokotusten ottamiseen tai matkustamista edeltävään valmistautumiseen. Tavoitteenamme oli saada parempi käsitys LMT-asiakkaista, jotta matkalääketieteen tarjoajat voisivat kehittää parempia strategioita LMT-asiakkaiden määrän vähentämiseksi ja mahdollisesti vähentää matkustamiseen liittyvää sairastavuutta. Menetelmät: Määrittelimme LMT:t matkustajiksi, joiden lähtöpäivä oli enintään 7 päivää lääketieteellisestä tapaamisesta. Analysoimme 12 494 LMT:n ominaisuudet ja terveysvalmiudet, jotka olivat tammikuun 2009 ja joulukuun 2015 välisenä aikana käyneet yhdysvaltalaisessa kliinisten vastaanottojen verkostossa saamassa matkoja edeltävää terveysneuvontaa. Tulokset: LMT:t muodostivat 16 prosenttia kaikista matkustajista. LMT:t matkustivat useammin työmatkalle tai vierailulle ystävien ja sukulaisten luokse (VFR) kuin muut kuin LMT:t (26 % vs. 16 % ja 15 % vs. 8 %; P < 0,0001). Useammat LMT:t matkustivat myös yli kuukauden ajan (27 % vs. 21 %; P < 0,0001) ja kävivät vain kaupunkialueilla (40 % vs. 29 %; P < 0,0001). Ainakin yhtä matkarokotetta lykkäsi 18 prosenttia LMT:stä, koska aikaa ennen lähtöä ei ollut riittävästi. Useampia rokotuksia vaativia rokotteita, kuten japanin enkefaliittia ja raivotautia, lykättiin todennäköisimmin ajanpuutteen vuoksi. Päätelmät: Olisi kehitettävä toimenpiteitä, joilla parannetaan ennen matkaa tapahtuvien terveyskonsultaatioiden ajoitusta erityisesti liikematkustajille ja lentomatkustajille. Äskettäin hyväksytyt nopeutetut rokotusohjelmat japanin aivotulehduksen ja raivotaudin varalta voivat auttaa joitakin LMT-matkailijoita saamaan suojan näitä infektioita vastaan, vaikka he hakeutuisivat myöhään ennen matkaa terveydenhuoltoon.

**Tulos**

Viime hetken matkustajien ominaisuudet ja valmistautuminen: rokotteiden käytön analyysi Global TravEpiNet Consortium -yhteenliittymässä

**Esimerkki 1.4947**

Taustaa: Suurin kasvu on tapahtunut trooppisilla ja subtrooppisilla alueilla. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää Aasian kohteisiin matkustavien matkustajien matkustamista edeltäviä terveyskäytäntöjä. Menetelmät: Kyselylomakkeisiin perustuva tutkimus tehtiin Ateenan kansainvälisellä lentoasemalla 1. marraskuuta 2011 ja 30. huhtikuuta 2013 välisenä aikana. Tulokset: Tutkimukseen osallistui yhteensä 1666 aikuista matkustajaa, joista 69,7 prosenttia oli miehiä. Osallistujien keski-ikä oli 39 vuotta. Aiemmista trooppisiin maihin suuntautuneista matkoista ilmoitti 69 prosenttia osallistujista. Yleisin matkakohde oli Intian niemimaa (45,0 %). Tärkeimmät matkustussyyt olivat ystävien ja sukulaisten luona vierailu (VFR; 36,5 %) ja liikeasiat (32,4 %). Suurin osa osallistujista matkusti alle kuukauden ajan (51,4 %). Vain 24,5 % kävi ennen matkaa konsultaatioissa. Rokotuksia annettiin 14,4 prosentille osallistujista, ja heistä 77 prosenttia sai hepatiitti A-, 73 prosenttia jäykkäkouristus-/difteria- ja 32,5 prosenttia lavantautirokotteen. Malariaprofylaksia annettiin 12,2 prosentille osallistujista. Logistinen regressioanalyysi osoitti, että miespuolisuus, työttömyys, perusasteen koulutus, matkustus ystävien ja sukulaisten luona sekä lyhyet matkat olivat merkittäviä tekijöitä, jotka vaikuttivat siihen, ettei matkalle hakeuduttu ennakkokonsultaatioihin. A. Pavli ym. päätelmät: Aasiaan lähtevien matkailijoiden rokotuksissa ja malariaprofylaksissa havaittiin merkittäviä puutteita. Olisi kehitettävä erityisiä valistusvälineitä, joilla parannetaan riskikohteisiin matkustavien tietoisuutta.

**Tulos**

Rokotukset ja malariaprofylaksi Aasian kohteisiin matkustavien kreikkalaisten kansainvälisten matkailijoiden keskuudessa

**Esimerkki 1.4948**

Micrasterias americanan yksisoluisen viherlevän ja Golgin laitteiston toimintaa helpottavat 50-70 nm:n kokoiset vesikkelit, jotka muodostuvat endoplasmisen retikulumin osittain läpikuultavista, osittain sileistä siirtymäalueista. Kasvavissa soluissa vesikkeleitä on normaalissa kasvulämpötilassa 23 ~, mutta 16 ~:n lämpötilassa vesikkeleitä kertyy. Kasvamattomien solujen Golgi-laitteistossa oli sekä suurempi määrä vesikkeleitä että suurempia diktyosomeja kaikissa lämpötiloissa. Myös ei-kasvavissa soluissa vesikkelien määrä lisääntyi 16 ~:ssa. 16 ~:n lohko rekonstruoitiin soluvapaassa järjestelmässä käyttäen suspensioviljelmistä valmistettuja Golgin laitteiston ja endoplasmisen retikulumin rikastamia fraktioita. Kun Micrasteriasin endoplasmisen retikulumin siirtymäfragmentit inkuboitiin ATP:n ja sytosolin läsnäollessa, ne reagoivat muodostamalla kalvopaloja ja vesikkeleitä, jotka muistuttivat in situ nähtyjä. Kun eristetyt siirtymäelementit valmistettiin soluista, jotka oli metabolisesti leimattu [3H]leusiinilla, ne tukivat radioaktiivisuuden siirtymistä nitroselluloosaliuskoille immobilisoituihin Golgin laitteiston valmisteisiin. Siirtyminen oli aika- ja lämpötilariippuvaista ja ATP:n stimuloimaa. ATP:stä riippuvainen 23 ~:n lämpötilassa ilmaistu siirtymäkomponentti oli vähäisempi tai puuttui kokonaan 16 ~:n tai sitä alhaisemmissa lämpötiloissa. Tämä viittasi siihen, että siirtymävesikkelien välittämä kalvonsiirto oli sama nopeutta rajoittava vaihe endoplasmisen retikulumin ja Golgin laitteiston välisessä kalvojen siirrossa sekä in situ että soluvapaassa järjestelmässä. Kasvu hidastui matalissa lämpötiloissa, mikä näkyi Micrasteriasin asteittain muuttuneena morfologiana, mutta siinä ei ilmennyt äkillistä lämpötilasiirtymää, kuten endoplasmisen retikulumin ja Golgin laitteiston välisessä vesikkeliliikenteessä.

**Tulos**

Pl ffDPI.ASMA Vesicular membrane transfer between endoplasmic reticulum and Golgi apparatus of a green alga, Micrasterias americana A 16 ~ block and reconstitution in a cell-free system (16 ~ esto ja rekonstruointi soluttomassa järjestelmässä)

**Esimerkki 1.4949**

pH1N1-infektion jälkeiset vakavat tapaukset ovat seurausta interstitiaalisesta keuhkokuumeesta, jonka laukaisevat alveolaarinen viruksen replikaatio ja pahentunut isännän immuunivaste, jolle on ominaista tulehdusta edistävien sytokiinien säätely ja tulehdusta aiheuttavien leukosyyttien virtaaminen keuhkoihin. Eri keuhkosolupopulaatioita on ehdotettu syyllisiksi näissä tapauksissa havaittuihin sääntelemättömiin synnynnäisiin immuunivasteisiin. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään tätä kysymystä tutkimalla ihmisen pH1N1-virusisolaatilla intratrakeaalisesti infektoitujen frettien erilaisten keuhkojen anatomisten osastojen (verisuonten, alveolien ja keuhkoputkien) erilaista synnyttämää synnynnäisen immuunijärjestelmän molekyylien induktiota lasermikrodissektiotekniikan avulla. Saatuja tuloksia analysoitiin sen jälkeen suhteessa viruksen määrään eri anatomisilla alueilla ja havaittuihin histopatologisiin vaurioihin. Vakavampia keuhkovaurioita havaittiin 24 tuntia infektion jälkeen (hpi), mikä korreloi viruksen antigeenin havaitsemisen kanssa bronkio- ja alveoliepiteelisoluissa. Viruksen RNA:ta havaittiin kuitenkin suuria määriä kaikissa anatomisissa osastoissa koko infektion ajan. Bronkiolaariset alueet olivat ensimmäinen IFN-α:n ja useimpien pro-inflammatoristen sytokiinien lähde RIG-I:n aktivoitumisen kautta. Sen sijaan verisuonialueet vaikuttivat eniten CCL2:n ja muiden pro-inflammatoristen sytokiinien induktioon TLR3:n aktivoitumisen kautta. (2015) Hospitalization fatality risk of influenza A(H1N1)pdm09: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 182:294-301 2. Am J Epidemiol 182:294-301.

**Tulos**

Keuhkojen eri osastojen osallistuminen pH1N1-influenssaviruksen aiheuttaman infektion patogeneesiin fretillä.

**Esimerkki 1.4950**

Influenssa A:n nukleoproteiini (NP) on houkutteleva kohde lintuinfluenssarokotteen kehittämiselle, koska se on hyvin yleinen viruksen evoluutioketjussa. Tässä tutkimuksessa tunnistimme kaksi uutta HLA-A\*0201-rajoitteista NP-epitooppia, jotka on nimetty H5N1:n NP373-381 AMDSNTLEL (NP373) ja NP458-466 FQGRGVFEL (NP458), käyttäen laskennallista bioinformatiikan analyysia. NP-peptideillä oli korkea sitoutumisaffiniteetti T2-solujen HLA-A\*0201:een, ja ne pystyivät indusoimaan sytotoksisten T-solujen aktivoitumisen ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisissa soluissa. Tutkittiin mahdollisuuksia käyttää NP373- ja NP458-peptidisekvenssejä, joita täydennettiin yksiketjuisella trimerillä, potentiaalisina DNA-rokotekandidaatteina HHD-transgeenisessä hiirimallissa. Rokotekandidaattien antamiseen eläimille käytettiin geenipistoolinantojärjestelmää. Sytotoksisuus- ja ELISPOT-testeistä saadut tulokset osoittivat, että rokotettujen hiirten T-solut erittivät merkittävän määrän IFN-c:tä ja että T-solut pystyivät eliminoimaan vastaavat peptidillä ladatut T2-solut. Näiden uusien immunogeenisten NP-peptidien löytäminen tarjoaa arvokasta tietoa lintuinfluenssarokotteen suunnittelua ja rakentamista varten. influenssa A -virus / H5N1-nukleoproteiini / HLA-A\*0201 T-soluepitooppi / yksiketjuinen trimeri / HHD-transgeeninen hiirimalli \* Vastaava kirjoittaja: boyxie@ust.hk 1

**Tulos**

Kaksi uutta HLA-A\*0201 T-soluepitooppia lintujen H5N1-viruksen nukleoproteiinissa indusoivat spesifisen immuunivasteen HHD-hiirissä.

**Esimerkki 1.4951**

Akuutit hengitystieinfektiot ovat merkittävä lasten sairastuvuuden syy sekä kehittyneissä että kehitysmaissa. Viime vuosikymmeninä on toistuvasti havaittu monenlaisia hengitystieviruksia, kuten hengitystieinfektiovirus (RSV), A- ja B-influenssavirukset, parainfluenssavirukset (PIV), adenovirus ja rinovirus (HRV), lasten akuuteissa alempien hengitysteiden infektioissa (LRTI). Viimeisten kymmenen vuoden aikana on kuitenkin molekulaarisen teknologian kehittymisen ansiosta tunnistettu uusia viruksia, kuten ihmisen metapneumovirus (hMPV), koronavirukset NL63 (HcoV-NL63) ja HKU1 (HcoV-HKU1), ihmisen Bocavirus (HBoV), uudet enterovirus- (HEV), parechovirus- (HpeV) ja rinoviruskannat (HRV), polyomavirukset WU (WUPyV) ja KI (KIPyV) sekä pandemian H1N1v-influenssavirus. Nämä löydökset ovat muuttaneet huomattavasti aiempaa tietoa hengitystieinfektioista, ja niissä on korostettu erityisesti sitä, että lapsiväestö altistuu useille eri viruksille, joilla on samanlaiset kausittaiset kaavat. Tässä yhteydessä voi olla haastavaa osoittaa syy-yhteys äskettäin tunnistetun viruksen ja taudin välillä sekä yhteys sekainfektioiden ja taudin vakavuuden lisääntymisen välillä. Tässä katsauksessa esitetään yleiskatsaus äskettäin tunnistettuihin ja tärkeimpiin uusiin hengitystieviruksiin ja pyritään keskittymään niiden osuuteen infektiossa ja samanaikaisessa infektiossa lapsuusiän LRTI-taudeissa.

**Tulos**

Äskettäin tunnistettujen ja uusien hengitystievirusten aiheuttamien infektioiden ja samanaikaisten infektioiden merkitys lapsilla.

**Esimerkki 1.4952**

Synteettinen biologia on nouseva ala, joka on syntymästään lähtien osoittanut suurta arvoa ja potentiaalia monilla aloilla, kuten lääketieteessä, energiassa, ympäristössä ja maataloudessa. Se on tärkeää myös elämän alkuperän ja evoluution tutkimisen kannalta. Sen jälkeen kun ensimmäinen synteettinen solu julkaistiin toukokuussa 2010, synteettinen biologia on jälleen herättänyt suurta huomiota ja johtanut laajoihin keskusteluihin kaikkialla maailmassa. Synteettistä biologiaa on tutkittu ja saavutettu Yhdysvalloissa ja Euroopan maissa. Kiinassa synteettistä biologiaa ei ole toistaiseksi tutkittu järjestelmällisesti. Tämän uuden tieteenalan kehityksen edistämiseksi Kiinassa järjestimme tämän katsauksen, jossa esitellään systemaattisesti synteettisen biologian käsite ja tutkimussisältö, tehdään yhteenveto saavutuksista ja tutkitaan nykytilannetta sekä Kiinassa että ulkomailla. Analysoimme myös synteettisen biologian mahdollisuuksia ja haasteita ja odotimme synteettisen biologian tulevaa kehitystä, erityisesti sen tulevaa kehitystä Kiinassa. synteettinen solu, synteettinen biologia, minimaalinen genomi Zhang L Y, Chang S H, Wang J. Synteettinen biologia: Ensimmäisestä synteettisestä solusta sen nykytilanteeseen ja tulevaan kehitykseen.

**Tulos**

Kutsuttu katsaus Synteettinen biologia: Ensimmäisestä synteettisestä solusta sen nykytilanteeseen ja tulevaan kehitykseen

**Esimerkki 1.4953**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus on sellaisen hengitystiesairauden aiheuttaja, joka johtaa korkeaan kuolleisuuteen. Koronaviruksen replikaatio-/transkriptiokompleksin muodostumisen aikana keskeisiä vaiheita ovat konservoidun polyproteiinin nsp7-10-alueen prosessointi pääproteaasi M pro:n toimesta ja sitä seuraava vapautuneiden nsp:iden kompleksin muodostaminen. Tässä tutkimuksessa analysoimme koronaviruksen nsp7-10-alueen prosessointia käyttäen natiivimassaspektrometriaa, joka osoittaa substraatin kulutuksen, välituotteiden nousun ja laskun sekä kompleksin muodostumisen. Tärkeää on, että pilkkoutumistehokkuudessa on selkeä järjestys, johon vaikuttaa polyproteiinin tertiäärirakenne. Lisäksi vallitseva tuote on nsp7+8(2 : 2)-heterotetrameeri, jossa on nsp8-teline. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että natiivilla MS-menetelmällä, toisin kuin muilla menetelmillä, voidaan paljastaa viruspolyproteiinien prosessointidynamiikka ja proteiinien vuorovaikutussuhteet yhdessä koesarjassa. Näin saatiin uutta tietoa proteiinien vuorovaikutuksista, jotka ovat olennaisia viruksen jälkeläisten syntymiselle ja joilla on merkitystä viruslääkkeiden kehittämisessä.

**Tulos**

SARS-CoV:n pp1a/ab nsp7-10-alueen prosessointi

**Esimerkki 1.4954**

Peste des petits ruminants -virus (PPRV) aiheuttaa lampaille ja vuohille erittäin tarttuvan taudin, peste des petits ruminants (PPR), jota on pidetty vakavana uhkana paikalliselle taloudelle Afrikassa ja Aasiassa. PPRV:n syvällistä evoluutiodynamiikkaa epidemian aikana ei kuitenkaan tunneta hyvin. Teimme fylogeneettisen analyysin 25 PPRV-kannan genomisekvensseistä Kiinan vuosien 2013-2014 taudinpurkauksista. Kaikki nämä kannat klusteroituivat uuteen kladiin linjassa 4. Evoluutionopeudeksi arvioitiin 2,61 × 10 -6 nukleotidisubstituutiota paikkaa kohti päivässä, mikä ajoittaa PPRV China 2013-2014 -kantojen viimeisimmän yhteisen esi-isän elokuun 2013 alkuun. Siirtoverkkoanalyysi osoitti, että kaikki virussekvenssit voitiin ryhmitellä viiteen tartuntaklusteriin, mikä viittaa siihen, että eläinten pitkän matkan välityksellä tapahtuvalla tartunnalla on tärkeä rooli PPRV:n leviämisessä Kiinassa. Nämä tulokset laajensivat tietämystämme PPRV:n evoluutiosta tehokkaiden torjuntatoimenpiteiden saavuttamiseksi.

**Tulos**

Viimeaikaisen peste des petits ruminants -virusepidemian evolutiivinen dynamiikka Kiinassa vuosina 2013-2014.

**Esimerkki 1.4955**

Yksittäisten virionien ja isäntäsolukalvojen fuusion yksittäisten hiukkasten seuranta (Single Particle Tracking, SPT) TIRFM-mikroskopian (Total Internal Refl ection Microscopy) avulla on tehokas tekniikka viruksen ja isäntäsolun vuorovaikutuksen kvantitatiiviseen kuvaamiseen. Yksi tämän testin merkittävä rajoitus sen laajemmalle käytölle monissa päällystetyissä virustyypeissä, kuten koronaviruksessa, on ollut muiden kuin lipidireseptorien (proteiinien) sisällyttäminen kalvofuusion seurannassa käytettäviin tuettuihin lipidikaksoiskalvoihin (SLB). Tässä kuvaamme menetelmän, jolla proteiinipitoinen virusreseptori, kissan aminopeptidaasi N (fAPN), voidaan sisällyttää SLB:iin käyttämällä plasmakalvolla fAPN:ää ilmentävien nisäkässolujen soluvuotoa. Tämä reseptori sitoo kissan koronavirusta (FECV 1683). Kuvaamme, miten FECV:n fuusion yksittäisten hiukkasten seuranta suoritetaan tässä SLB-alustassa fuusion kinetiikan saamiseksi.

**Tulos**

Luku 16 Yksittäisen hiukkasen jäljitysmenetelmä koronaviruksen kalvofuusion tutkimiseksi

**Esimerkki 1.4956**

Tausta - Ihmisen metapneumovirus (HMPV) on yleisin pienten lasten akuuttien hengitystieinfektioiden aiheuttaja. Tavoitteenamme oli määritellä HMPV:n epidemiologia ja kiertävät kannat sekä määrittää vakavan taudin merkkiaineet jordanialaislapsilla. Menetelmät - Teimme prospektiivisen tutkimuksen 16. maaliskuuta 2010 - 31. maaliskuuta 2013 käyttäen kvantitatiivista RT-PCR:ää määrittääksemme HMPV-infektion esiintyvyyden alle 2-vuotiailla lapsilla, jotka otettiin kuumeen ja/tai akuutin hengitystiesairauden vuoksi hoitoon Jordanian Ammanin suurimpaan valtion sairaalaan. Tulokset HMPV:tä esiintyi 273/3168 (8,6 %) ARTI:n saaneista lapsista. HMPV A2-, B1- ja B2-, mutta ei A1-virusta, havaittiin kolmen vuoden aikana. HMPV-tartunnan saaneet lapset olivat vanhempia ja heillä todettiin todennäköisemmin keuhkoputkentulehdus kuin HMPV-negatiivisilla lapsilla. HMPV-tartunnan saaneilla lapsilla, joilla oli alempien hengitysteiden infektio (LRTI), oli enemmän yskää ja hengenahdistusta kuin lapsilla, joilla oli muiden virusten aiheuttama tai tunnistamattomien virusten aiheuttama LRTI. Oireet ja niiden vakavuus eivät eronneet toisistaan niiden lasten välillä, joilla oli vain HMPV:tä, verrattuna HMPV:n samanaikaiseen tartuntaan. Lapset, joilla oli HMPV:n alaryhmän A infektio, tarvitsivat todennäköisemmin lisähappea. Monimuuttuja-analyysissä HMPV:n alaryhmä A ja ikä < 6 kuukautta olivat itsenäisesti yhteydessä lisähapen tarpeeseen. Johtopäätökset HMPV on johtava akuutin hengitystiesairauden syy Jordanian alle 2-vuotiailla lapsilla. HMPV A ja nuori ikä olivat yhteydessä vakavaan tautiin. Toisin kuin korkean tulotason maissa 90 prosenttia HMPV-infektion saaneista sairaalahoitoon joutuneista lapsista oli täysiaikaisia ja muutoin terveitä; näin ollen taudin vakavuuteen vaikuttavat tekijät vaihtelevat todennäköisesti maantieteellisten ja resurssierojen mukaan.

**Tulos**

Ihmisen metapneumovirusinfektio jordanialaisilla lapsilla: Epidemiologia ja vakavan taudin riskitekijät.

**Esimerkki 1.4957**

Ca 2+ on yksi yleisimmistä ja monipuolisimmista signaalimolekyyleistä, ja se osallistuu lähes kaikkiin soluprosesseihin. Virukset ovat taitavia hyödyntämään universaalia Ca 2+ -signaalia luodakseen räätälöidyn soluympäristön, joka vastaa niiden omia vaatimuksia. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto useimmista tunnetuista mekanismeista, joiden avulla virukset häiritsevät Ca 2+ - homeostaasiaa ja käyttävät Ca 2+ -signaalia ja solun Ca 2+ -sitovia proteiineja hyödykseen replikaatiokierroksissaan. Ca 2+:lla on tärkeä rooli virionin rakenteen muodostumisessa, viruksen sisäänpääsyssä, viruksen geeniekspressiossa, virusproteiinien posttranslationaalisessa prosessoinnissa sekä virionin kypsymisessä ja vapautumisessa. Osana katsausta esittelemme algoritmin lineaaristen "EF-käden" Ca 2+ -sidontamotiivien tunnistamiseksi, jonka tuloksena ennustettiin yhteensä 93 aiemmin tunnistamatonta Ca 2+ -sidontamotiivia virusproteiineissa. Monet näistä proteiineista ovat ei-rakenteellisia proteiineja, proteiinien luokkaa, joiden keskuudessa Ca 2+ -vuorovaikutusta ei ole aiemmin arvostettu. Lineaaristen Ca 2+ -sitoutumismotiivien esiintyminen virusproteiineissa laajentaa Ca 2+ -virusten vuorovaikutuksen kirjoa ja laajentaa viruskalsiomiikan kokonaisskenaariota. (J.J. Yang). rakenteellisen eheyden tai toiminnallisuuden kannalta; ja 3) kriittiset viruksen ja isännän väliset vuorovaikutukset riippuvat solun Ca 2+ -säätelemistä proteiineista tai -reiteistä. Tässä katsauksessa, jonka tarkoituksena on kannustaa tulevia tutkimuksia Ca 2+ :n rooleista virusinfektiossa, keskitytään tällaiseen vuorovaikutukseen korostamalla viimeaikaisia löytöjä Ca 2+ :n biologisista rooleista virusinfektiossa. 0143-4160/$ -see front matter

**Tulos**

Viruskalsiomiikka: Ca 2+:n ja viruksen väliset vuorovaikutussuhteet

**Esimerkki 1.4958**

Vuonna 2004 Yhdysvalloissa oli 72 miljoonaa esittelyä, joiden ensisijaisena diagnoosina oli ruoansulatuskanavan sairaus, ja 104 miljoonaa esittelyä, joissa oli yhdistetty ruoansulatuskanavan sairaudet ja muut sairaudet ( taulukko 1) . 1 Lisäksi todettiin, että iäkkäämmillä ihmisillä on yleensä enemmän ruoansulatuskanavan ongelmia, ruoansulatuskanavan sairauksien määrissä ei ollut eroa afroamerikkalaisten ja valkoisten välillä, ja naisilla oli 20 prosenttia todennäköisemmin ruoansulatuskanavan sairauksia kuin miehillä. Näin ollen yli kolmannes (35 %) kaikista tapauksista koskee ruoansulatuskanavan sairauksia. Vuonna 2009 Yhdysvalloissa syöpätilastot paljastivat 275 720 uutta ruoansulatuskanavan syöpätapausta, joista paksu- ja peräsuolen syöpä ja haimasyöpä olivat 10 tärkeimmän tapauksen joukossa sekä miehillä että naisilla. 2 Ruoansulatuskanavan syövästä johtuvia kuolemantapauksia oli 135 830, ja paksusuolen, haiman, maksan ja ruokatorven syövät olivat kymmenen tärkeimmän syöpätapauksen joukossa sekä miehillä että naisilla, lukuun ottamatta ruokatorven syöpää, joka oli listattu vain miehille (kuva 1) . 2 Lisäksi kaksi näistä kolmesta syövästä, joiden kuolleisuus kasvaa, oli ruoansulatuskanavan syöpiä molemmilla sukupuolilla, ruokatorven ja maksan syövät miehillä ja haiman ja maksan syövät naisilla. Maailmanlaajuisesti ruoansulatuskanavan sairauksien määrä on huikea. Vuosina 1979-1989 Yhdysvalloissa havaittiin, että ruoansulatuskanavan sairauksien vuoksi tehdyt avohoitokäynnit ja sairaalasta poistumiset vähenivät. Nämä luvut pysyivät vakaina vuosina 1990-1999, kunnes vuonna 2000 luvut nousivat dramaattisesti ja olivat edelleen kasvussa vuonna 2004 (kuva 2). 1 Tänä aikana kasvoi merkittävästi

**Tulos**

Ruoansulatuskanavan sairauksiin liittyvien infektioiden tulevaisuuden näkymät

**Esimerkki 1.4959**

Lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV), koronavirus, aiheuttaa tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta, joka aiheuttaa valtavia taloudellisia menetyksiä siipikarjateollisuudelle maailmanlaajuisesti. Hyperisiini (HY) on erinomainen yhdiste, jota on tutkittu viruslääkkeinä, antineoplastisina ja masennuslääkkeinä. Tutkittaessa HY:n estävää vaikutusta IBV-infektioon kanan alkion munuaissoluissa (CEK) käytettiin kolmea erilaista koejärjestelyä: solujen esikäsittelyä ennen IBV-infektiota, IBV-infektoitujen solujen suoraa käsittelyä ja IBV:n esikäsittelyä ennen solujen infektiota. Kvantitatiivinen reaaliaikainen PCR (qRT-PCR), immunofluoresenssimääritys (IFA), virtaussytometria ja fluoresenssimikroskopia suoritettiin ja virustitteri määritettiin TCID 50 -arvona. Tulokset osoittivat, että HY:llä oli hyvä IBV:n vastainen vaikutus, kun HY:llä käsiteltiin suoraan IBV-infektoituneita soluja, ja viruksen infektiivisyys väheni annosriippuvaisesti. Lisäksi HY esti IBV:n aiheuttamaa apoptoosia CEK-soluissa ja vähensi merkittävästi Fasin, FasL:n, JNK:n, Baxin, kaspaasi 3:n ja kaspaasi 8:n mRNA-ekspressiotasoja ja lisäsi merkittävästi Bcl-2:n mRNA-ekspressiotasoa CEK-soluissa. Lisäksi HY-hoito saattoi vähentää IBV:n aiheuttamaa reaktiivisten happilajien (ROS) muodostumista CEK-soluissa. Nämä tulokset viittasivat siihen, että HY:llä oli potentiaalisia antiviraalisia vaikutuksia IBV-infektiota vastaan, joihin liittyy apoptoosin ja ROS:n muodostumisen estäminen CEK-soluissa.

**Tulos**

Hyperisiinin suojaavat vaikutukset tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen aiheuttamalta apoptoosilta ja reaktiivisilta happilajeilta kanan alkion munuaissoluissa.

**Esimerkki 1.4960**

Pseudorabies-virus (PRV) on alfaherpesvirus, joka on läheistä sukua Varicella-Zoster-virukselle (VZV) ja Herpes simplex tyyppi 1:lle (HSV1) ja joka tarttuu isäntänsä limakalvojen epiteeleihin ja ääreishermostoon (PNS). Osoitimme aiemmin, että PRV-infektio aiheuttaa spesifisen ja tappavan tulehdusreaktion, joka vaikuttaa hiirillä vakavaan neuropatiaan. Toistaiseksi ei ole tiedossa mekanismeja, jotka käynnistävät tämän neuroinflammaation. Käyttämällä hiiren jalkapohjan inokulaatiomallia havaitsimme, että PRV-infektio indusoi nopeasti ja samanaikaisesti korkeita G-CSF- ja IL-6-pitoisuuksia useissa hiiren kudoksissa, mukaan lukien jalkapohjassa, PNS:ssä ja keskushermoston (CNS) kudoksissa. Mielenkiintoista on, että tämä globaali nousu tapahtui ennen kuin PRV oli replikoitunut dorsaalijuuren ganglionien (DRG) neuroneihin, ja se oli myös riippumaton systeemisestä tulehduksesta. Nämä korkeat G-CSF- ja IL-6-tasot eivät johtuneet neutrofiilien infiltraatiosta PRV:n infektoimissa kudoksissa, sillä emme havainneet neutrofiilejä. PRV:n tehokas replikaatio ja leviäminen jalkaterässä riitti aktivoimaan DRG:t tuottamaan sytokiineja. Lopuksi osoitimme knockout-hiiriä käyttämällä, että TLR2:lla ja IFN-tyypin I:llä on ratkaiseva rooli PRV-infektion varhaisen neuroinflammatorisen vasteen ja kliinisen lopputuloksen moduloinnissa hiirissä. Kaiken kaikkiaan nämä tulokset antavat uutta tietoa viruksen aiheuttaman neuroinflammation käynnistymisestä herpesvirusinfektioiden aikana. Herpesvirukset ovat maailmanlaajuisesti merkittäviä patogeenejä. Pseudorabies-virus (PRV) on alfaherpesvirus, joka on sukua varicella-zoster-virukselle (VZV) ja herpes simplex -virukselle tyyppi 1 (HSV1). Luonnollinen isäntä on sika, mutta PRV voi tartuttaa useimmat nisäkkäät. Näissä muissa kuin luonnollisissa isännissä virus aiheuttaa vakavaa kutinaa, jota kutsutaan "hulluksi kutinaksi". Mielenkiintoista on, että PRV tarttuu ääreishermostoon (PNS) ja aiheuttaa hiirissä spesifisen ja tappavan tulehdusreaktion, mutta siitä, miten tämä neuroinflammatorinen reaktio käynnistyy, tiedetään vain vähän. Tässä tutkimuksessa osoitimme ensimmäistä kertaa, miten PNS-neuronit säätelevät tiukasti tulehdusreaktiota PRV-infektion aikana ja vaikuttavat hiirten vakavaan kliiniseen lopputulokseen. Työmme tarjoaa uutta tietoa alfaherpesvirusten aiheuttamien neuropaatioiden prosessista, mikä johtaa innovatiivisten hoitostrategioiden kehittämiseen.

**Tulos**

Hiirten alfaherpesvirusinfektio altistaa PNS-neuronit tulehdukselliselle tilalle, jota säätelevät TLR2 ja tyypin I IFN-signalointi.

**Esimerkki 1.4961**

Taustaa: Tulosten graafinen esittäminen antaa tutkijoille mahdollisuuden tiivistää ja välittää tutkimuksensa keskeiset tulokset. Diagnostiset tiedot olisi esitettävä helposti tulkittavissa olevalla tavalla, josta käy ilmi sekä testin ominaisuudet (diagnostinen tarkkuus) että sen käyttömahdollisuudet kliinisessä käytännössä (ennustearvo). Keskustelemme niistä graafisten näyttöjen tyypeistä, joita tavallisesti esiintyy ensisijaisissa diagnostisissa tarkkuutta koskevissa tutkimuksissa ja tällaisten tutkimusten järjestelmällisissä katsauksissa, ja tarkastelemme järjestelmällisesti graafisten näyttöjen käyttöä viimeaikaisissa diagnostisissa ensisijaisissa tutkimuksissa ja järjestelmällisissä katsauksissa. Löysimme 57 primaaritutkimusta ja 49 systemaattista katsausta. Viidessäkymmenessäkuudessa prosentissa ensisijaisista tutkimuksista ja 53 prosentissa järjestelmällisistä katsauksista käytettiin graafisia näyttöjä tulosten esittämiseen. Dot-plot- tai boxand-whisker-diagrammit olivat yleisimmin käytetty graafinen esitystapa ensisijaisissa tutkimuksissa, ja niitä käytettiin 22 tutkimuksessa (39 %). ROC-kuvaajat olivat yleisin järjestelmällisissä katsauksissa käytetty kuvaajatyyppi, ja niitä käytettiin 22:ssa (45 %) katsauksessa. Yhdessä ensisijaisessa tutkimuksessa ja viidessä järjestelmällisessä katsauksessa käytettiin todennäköisyyttä muuttavaa kuvaajaa. Graafisia näyttöjä käytetään tällä hetkellä liian vähän ensisijaisissa diagnostisen tarkkuuden tutkimuksissa ja tällaisten tutkimusten järjestelmällisissä katsauksissa. Diagnostisen tarkkuuden tutkimuksiin on sisällytettävä useita erilaisia graafisia esitystapoja, jotta voidaan antaa sekä yksityiskohtainen yleiskuva tuloksista (diagnostinen tarkkuus) että välittää tietoa, jota voidaan käyttää kliinisen käytännön tiedottamiseen (ennustearvo). Graafisten näyttöjen parantamiseksi on tehtävä työtä, jotta voidaan paremmin kertoa testin hyödyllisyydestä kliinisessä käytännössä ja testitulosten vaikutuksista yksittäisiin potilaisiin.

**Tulos**

Diagnostisten tietojen graafinen esittäminen

**Esimerkki 1.4962**

Tavoite: Tehokkaat pandemiavasteet perustuvat siihen, että terveydenhuollon etulinjan työntekijät jatkavat työtään lisääntyneestä riskistä huolimatta. Tavoitteenamme oli tutkia Albertan perhelääkäreiden halukkuutta työskennellä influenssapandemian aikana. Suunnittelu: Poikkileikkaustutkimus. Tutkimusympäristö: Alberta ennen H1N1-epidemian syksyn aaltoa. Osallistujat: 192 osallistujaa satunnaisotoksesta, joka koostui 1000 Albertan perhelääkärin alueellisesta otoksesta. Tärkeimmät tulosmittarit: Halukkuus työskennellä influenssaepidemian aiheuttamien vaikeiden skenaarioiden parissa. Tulokset: Korjattu vastausprosentti oli 22 %. Suurin osa vastanneista lääkäreistä oli halukkaita jatkamaan työskentelyä joidenkin pandemian aiheuttamien skenaarioiden parissa, mutta muissa tilanteissa alle 50 % jatkaisi työskentelyä. Miehet olivat naisia halukkaampia jatkamaan työskentelyä. Joissakin tilanteissa eteläafrikkalaiset ja brittiläisen koulutuksen saaneet lääkärit olivat muita ryhmiä halukkaampia jatkamaan työtä. Päätelmät: Vaikka monet lääkärit aikovat jatkaa toimintaansa pandemian sattuessa, joissakin tilanteissa vain harvempi on valmis työskentelemään. Pandemiaan valmistautuminen edellyttää työvoiman saatavuuden varmistamista. Terveydenhuoltojärjestelmien on tarjottava etulinjan terveydenhuollon työntekijöille heidän tarvitsemaansa tukea ja resursseja, jotta he voivat jatkaa hoidon tarjoamista.

**Tulos**

Albertan perhelääkäreiden halukkuus työskennellä influenssapandemian aikana: poikkileikkaustutkimus.

**Esimerkki 1.4963**

EU:n lepakot on yhdistetty useisiin zoonoottisiin viruspatogeeneihin, joilla on merkitystä sekä ihmisten että eläinten terveydelle. Virusten löytäminen laajentaa edelleen virusten luokittelun nykyistä ymmärrystä, ja lisääntynyt kiinnostus lepakoita kohtaan maailmanlaajuisesti zoonoosien aiheuttajien reservoaareina tai kantajina on lisännyt uusien lyssavirusten ja muiden virusperäisten zoonoosien jatkuvaa havaitsemista ja karakterisointia. Vaikka lyssavirusten siirtyminen lepakkolajeista ihmisiin tai maalla eläviin lajeihin vaikuttaa harvinaiselta, kiinnostus näitä viruksia kohtaan säilyy, koska ne voivat aiheuttaa poikkeuksetta kuolemaan johtavaa aivotulehdusta eli raivotautia. Myös lepakoiden yhteys muihin virusperäisiin zoonooseihin on erittäin kiinnostava. Suuressa osassa EU:ta ei esiinny raivotautia, mutta useat lepakkolajit kantavat lyssaviruksia, jotka ovat edelleen riski ihmisten ja eläinten terveydelle. Vaikka raivotautivirus on raivotaudin pääasiallinen aiheuttaja maailmanlaajuisesti, pääasiassa lepakkopopulaatioista löydetään jatkuvasti uusia sukulaisviruksia, jotka ovat kiinnostavia jo pelkästään sen vuoksi, että ne luokitellaan raivotautiviruksen ohella lyssavirusten sukuun. Vaikka raivotautivirus tarttuu pääasiassa tartunnan saaneiden koirien puremasta, nämä sukulaislajin lyssavirukset tarttuvat ihmisiin ja lihansyöjiin pääasiassa lepakoiden välityksellä. Vaikka lepakoista peräisin olevista zoonoosiviruksista on raportoitu EU:ssa harvoin, ihmisten ja eläinten terveyden suojelemiseksi on tärkeää luonnehtia uusia lepakkoviruksia useista syistä, nimittäin i) jotta voidaan tutkia niiden ylläpitomekanismeja, mahdollisia tartuntareittejä ja niistä mahdollisesti aiheutuvia kliinisiä oireita niiden luonnollisissa isännissä, ii) jotta voidaan tutkia nykyisten rokotteiden kykyä suojata näitä viruksia vastaan, jos niitä on saatavilla, iii) jotta voidaan arvioida viruspatogeenien leviämismahdollisuuksia ja siirtymistä uusiin maalla eläviin isäntiin edelleen. Tässä katsauksessa esitetään ajantasainen katsaus EU:n lepakoissa esiintyvien zoonoosivirusten löytämisen nykytilanteeseen ja annetaan yksityiskohtaisia tietoja mahdollisista tulevista mekanismeista, joilla voidaan hallita näiden tappavien patogeenien aiheuttamaa uhkaa.

**Tulos**

Trooppinen lääketiede ja tartuntataudit Lepakot ja virukset: Uusien lyssavirusten ilmaantuminen ja lepakoiden yhteys virusperäisiin zoonooseihin EU:ssa.

**Esimerkki 1.4964**

Taustaa: Perinteinen Serfling-tyyppinen lähestymistapa influenssan kaltaisten sairauksien seurantaan edellyttää pitkiä historiallisia aikasarjoja. Arvioimme taannehtivasti tuoreiden, lyhyiden, historiallisten aikasarjojen käyttöä hengitystieinfektioiden puhkeamisen tunnistamisessa yhteisössä. Käytetyt tiedot koskivat ylemmän tai alemman asteen hengitystietulehdusten diagnoosien osuutta kotikäyntien diagnoosien kokonaismäärästä Ateenan pääkaupunkiseudulla, Kreikassa, tammikuun 1. päivän 2000 ja lokakuun 12. päivän 2008 välisenä aikana yksityisen erikoislääkäreiden verkoston (SOS-ääkärit) tekemien kotikäyntien osalta. Havaintojen viitestandardiluokitus saatiin luomalla epidemiakynnykset koko 9-vuotiskauden analysoinnin jälkeen. Arvioimme kahta erilaista hälytysten tuottamismenetelmää [yksinkertainen regressio ja kumulatiivinen summa (CUSUM)] erilaisilla syöttöparametreilla käyttäen edellisen 4-6 viikon jakson tietoja. Näitä menetelmiä sovellettiin, jos edelliset viikot sisälsivät poikkeamattomia havaintoja. Tulokset: Havaittiin, että CUSUM-malli tietyillä parametreilla toimi marginaalisesti paremmin kuin yksinkertainen regressio molemmissa ryhmissä. Parhaat tulokset (herkkyys, spesifisyys) yksinkertaisen regressiomallin ja CUSUM-mallin osalta ylempien RTI:iden osalta olivat (1,00, 0,82) ja (0,94, 0,93). Vastaavat tulokset alempien RTI:iden osalta olivat (1,00, 0,80) ja (0,93, 0,91). Päätelmät: Lyhyen aikavälin tietoja kotikäynneistä voidaan käyttää melko luotettavasti hengitystieinfektioiden tunnistamiseen yhteisössä yksinkertaisen regression ja CUSUM-menetelmien avulla. Tällaiset seurantamallit voivat olla erityisen hyödyllisiä silloin, kun laajaa historiatietokantaa ei ole saatavilla tai se on epätarkka, jolloin perinteiset menetelmät eivät ole optimaalisia.

**Tulos**

Hengitystieinfektioiden yhteisöllinen seuranta kotikäyntien perusteella Ateenan pääkaupunkiseudulla, Kreikassa.

**Esimerkki 1.4965**

Ihmisten liikkuvuusmallien empiirinen kvantifiointi on ensiarvoisen tärkeää, jotta voidaan parantaa kaupunkisuunnittelua, ymmärtää sosiaalista verkostorakennetta ja vastata tartuntatautiuhkiin erityisesti kaupungistumisen ja globalisaation nopean kasvun vuoksi. Tämä tarve on erityisen tärkeä kehitysmaille, koska niissä asuu suurin osa maailman kaupunkiväestöstä ja ne kärsivät suhteettomasti tautitaakasta. Käytimme maailmanlaajuisen paikannusjärjestelmän (GPS) tiedonkeruulaitteita seurataksemme 582 asukkaan hienojakoista (kaupungin sisäistä) liikkumistottumusta kahdessa kaupunginosassa Iquitosin kaupungissa Perussa. Käytimme 2,3 miljoonaa GPS-tietopistettä ikäkohtaisten liikkuvuusparametrien ja dynaamisten yhteissijoitusverkostojen kvantifioimiseksi kaikkien seurattujen henkilöiden välillä. Maantieteellinen tila vaikutti merkittävästi ihmisten liikkuvuuteen, mikä johti erittäin paikallisiin liikkuvuusytimiin. Suurin osa (,80 %) liikkeistä tapahtui 1 kilometrin säteellä yksilön kodista. Yksilöiden väliset mahdolliset tuntikontaktit olivat hyvin epäsäännöllisiä ja ajallisesti jäsentymättömiä. Vain 38 prosentilla seuratuista osallistujista oli säännöllinen ja ennustettava liikkumisrutiini, mikä on jyrkässä ristiriidassa kehittyneiden maiden tilanteeseen nähden. Tapaustutkimuksena määrittelimme tilallisesti ja ajallisesti jäsentymättömien rutiinien vaikutuksen influenssan kaltaisen taudinaiheuttajan leviämisen dynamiikkaan Iquitosin kaupunginosassa. Ajallisesti jäsentymättömät päivittäiset rutiinit (esim. ei hallittu yhtä paikkaa, kuten työpaikkaa, jossa yksilö vietti toistuvasti merkittävän määrän aikaa) lisäsivät epidemian lopullista kokoa ja tehokasta lisääntymislukua 20 prosentilla verrattuna skenaarioihin, joissa mallinnettiin ajallisesti jäsentyneitä kontakteja. Tuloksemme tarjoavat mekanistisen kuvauksen perussäännöistä, jotka muokkaavat ihmisten liikkuvuutta resurssiköyhässä kaupunkikeskuksessa, ja edistävät ymmärrystä yksilöiden liikkumisen ja yhteissijoittumisen hienojakoisten mallien merkityksestä tartuntatautien dynamiikassa. Yleisemmällä tasolla tämä tutkimus korostaa, että ihmisten sosiaalinen vuorovaikutus on otettava huolellisesti huomioon, kun suunnitellaan tartuntatautien lieventämisstrategioita erityisesti resurssiköyhissä kaupunkiympäristöissä. Viittaus: (2013) Using GPS Technology to Quantify Human Mobility, Dynamic Contacts and Infectious Disease Dynamics in a Resource-Poor Urban Environment. PLoS ONE 8(4): e58802.

**Tulos**

GPS-teknologian käyttö ihmisten liikkuvuuden, dynaamisten kontaktien ja tartuntatautien dynamiikan kvantifiointiin resurssiköyhässä kaupunkiympäristössä.

**Esimerkki 1.4966**

Taustaa: & Durieu (Anv) -kasvia käytetään perinteisenä pohjoisafrikkalaisena lääkkeenä useita tulehdukseen liittyviä sairauksia vastaan. Tulehduspaikoissa aktivoituneen fagosyyttien NADPH-oksidaasin (NOX2) liikaa tuottamat reaktiiviset happilajit (ROS) voivat voimistaa tulehdusreaktioita. Näin ollen tutkimme, voivatko Anv-vesiliukoiset polysakkaridit moduloida ihmisen neutrofiilien primaarista oksidatiivista purkausta in vitro. Menetelmät: Ihmisen neutrofiilit eristettiin tuoreesta kokoverestä, ja O 2 :n tuotanto mitattiin sytokromi c:n pelkistymismäärityksillä. PKC:n ja p47 phoxin (NOX2-aktiivisuuden keskeinen komponentti) translokaatiota neutrofiilien plasmakalvolle analysoitiin Western blots -menetelmällä. Myös myeloperoksidaasin (MPO) vapautumista solunulkoiseen väliaineeseen tutkittiin western blottien avulla. Virtaussytometristä analyysia käytettiin CD11b:n kalvoekspression havaitsemiseksi. Tulokset: Anv:n vesiliukoiset polysakkaridit estivät annosriippuvaisesti ihmisen neutrofiilien N-formyylimetionyyli-leukyylifenyylialaniinin (fMLF) ja forbolimyristaattiasetaatin (PMA) indusoimaa O 2 .tuotantoa. Lisäksi Anv-polysakkaridit estivät voimakkaasti PMA-indusoidun PKCβ:n ja p47 phoxin translokaation kalvoille ja p47 phoxin fosforylaation Ser328:ssa, joka on PKC:n tärkein kohde. Sitä vastoin Zygophyllum gaetulum -kasvin polysakkaridiuute, jota käytetään myös perinteisenä pohjoisafrikkalaisena lääkkeenä tulehdussairauksia vastaan, oli tehoton tähän PKCβ-p47phox-reittiin. Lisäksi Anv esti tärkeitä neutrofiilien degranulaatiomarkkereita, jotka vastaavat myeloperoksidaasin (MPO) vapautumista ja CD11b-kalvojen ilmentymistä. Päätelmät: NADPH-oksidaasin alas säätelyprosessi Anv:n polysakkaridiuutteiden avulla tarjoaa uusia näkemyksiä Anv:n tulehdusta ehkäisevien vaikutusten mekanismista.

**Tulos**

Anvillea garcinii -uute estää ihmisen primaaristen neutrofiilien oksidatiivista purkausta.

**Esimerkki 1.4967**

Natriureettisten peptidien (NP) perhe, mukaan lukien eteisnatriureettinen peptidi (ANP), B-tyypin natriureettinen peptidi (BNP) ja C-tyypin natriureettinen peptidi (CNP), vaikuttaa merkittävästi ja monipuolisesti kardiovaskulaariseen ja munuaisten homeostaasiin. NP:iden autokriiniset ja parakriiniset toiminnot välittyvät ensisijaisesti solukalvoon sidottujen guanylyylisyklaasiin sidottujen GC-A- (NPR-A) ja GC-B-reseptorien (NPR-B) kautta. Koska ligandit ja reseptorit sisältävät kumpikin disulfidisidoksia, tutkittiin solupinnan proteiinidisulfidi-isomeraasin (PDI) säätelytehtävää. Tavoite: Käytimme toisiaan täydentäviä in vitro- ja in vivo -malleja määrittääksemme PDI:n mahdollisen roolin NP:iden kyvyn säätelyssä tuottaa toista lähettilästä, syklistä guanosiinimonofosfaattia. Menetelmät ja tulokset: PDI:n estäminen heikensi ANP:n, BNP:n ja CNP:n kykyä tuottaa cGMP:tä ihmisen mesangiaalisoluissa (HMCs), ihmisen napanuoran laskimoiden endoteelisoluissa (HUVECs) ja ihmisen aortan sileissä lihassoluissa (HASMCs), joiden kaikkien osoitettiin ilmentävän PDI:tä. LLC-PK1-soluissa, joissa PDI:n ilmentymistä ei voitu havaita immunoblottauksella, PDI:n estolla oli minimaalinen vaikutus cGMP:n muodostumiseen. PDI:n lisääminen viljeltyihin LLC-PK1-soluihin lisäsi ANP:n välittämää solunsisäistä cGMP:n tuotantoa. PDI:n in vivo -inhibitio heikensi ANP:n välittämää NP:n välittämää cGMP:n muodostumista. Pintaplasmoniresonanssi osoitti natriureettisten peptidien vaatimatonta ja erilaista sitoutumista immobilisoituun PDI:hen soluvapaassa järjestelmässä. PDI:n osoitettiin kuitenkin paikallistuvan solujen pinnalle yhdessä GC-A:n ja GC-B:n kanssa yhteisimmunoprepitsaation ja immunohistokemian avulla. Päätelmät: Nämä tiedot osoittavat ensimmäistä kertaa, että solupinnan PDI:n ilmentyminen ja toiminta säätelevät natriureettisten peptidien kykyä tuottaa cGMP:tä vuorovaikutuksessa niiden reseptorien kanssa.

**Tulos**

Solupinnan proteiinidisulfidi-isomeraasi säätelee syklisen guanosiinimonofosfaatin natriureettisen peptidin muodostumista.

**Esimerkki 1.4968**

Sairaaloissa laaditaan hoitoaikataulut, jotka kattavat 4-6 viikkoa ja jotka julkaistaan useita viikkoja etukäteen. Kun aikataulu on julkaistu, muutokset aikatauluun edellyttävät hoitajien vapaaehtoista osallistumista, mikä vaikeuttaa sairaaloiden reagoimista hoitotyön tarpeiden ja hoitajien saatavuuden muutoksiin. Samaan aikaan useita viikkoja etukäteen laaditut hoitotyön tarpeita koskevat ennusteet ovat usein vääriä. Kussakin sairaalassa voi olla useita lupaavia strategioita, joilla voidaan lisätä aikataulujen joustavuutta ja vähentää hoitotyön tarpeiden ja hoitajien saatavuuden välistä epäsuhtaa. Tällaisten strategioiden arvioimiseksi ei kuitenkaan ole olemassa menetelmiä, ennen kuin niitä testataan kalliissa pilottitoteutuksissa. Osoitamme, miten tällaiset arvioinnit voidaan toteuttaa käyttämällä historiatietoja. Lisäksi havainnollistamme lähestymistapamme käyttöä arvioimalla sellaisen strategian hyötyjä, jossa sairaanhoitajat jaetaan kahteen kohorttiin ja aikatauluja siirretään vaiheittain näiden kahden kohortin välillä. Aikataulujen porrastaminen antaa hoitoyksikön johtajille mahdollisuuden hyötyä tarpeiden arvioinnin tiheämmästä päivittämisestä ilman, että heidän tarvitsee muuttaa työsääntöjä. Sovellettuamme lähestymistapaamme suuren kaupunkisairaalan tietoihin havaitsimme, että tässä esimerkissä porrastus ei parantanut hoitoaikataulujen suorituskykyä. Keskustelemme tämän tuloksen mahdollisista syistä, sen vaikutuksista sairaaloiden johtajille ja lähestymistapamme muista mahdollisista käyttömahdollisuuksista.

**Tulos**

Joustavuutta lisäävien strategioiden vaikutuksen arvioinnista sairaanhoitajien aikataulujen toimivuuteen.

**Esimerkki 1.4969**

Epäherkkyys ja tekninen monimutkaisuus ovat haitanneet korkean läpimenon nukleiinihapposekvensoinnin käyttöönottoa virusinfektioiden erotusdiagnostiikassa kliinisissä laboratorioissa. Tässä kuvataan selkärankaisten virusten viromin kaappaussekvensointialustan (VirCapSeq-VERT) kehittämistä, joka lisää sekvenssipohjaisen virusten tunnistamisen ja luonnehdinnan herkkyyttä. Järjestelmässä käytetään noin 2 miljoonaa koetinta, jotka kattavat selkärankaisten, myös ihmisten, infektoimien 207 virustaksonin jäsenten genomit. Biotinyloitu oligonukleotidikirjasto syntetisoitiin NimbleGenin pilkkoutuvalla array-alustalla ja sitä käytettiin liuokseen perustuvaan virusten nukleiinihappojen talteenottoon monimutkaisissa näytteissä, jotka sisältävät vaihtelevia osuuksia virus- ja isännän nukleiinihappoja. VirCapSeq-VERT:n käyttö johti veren ja kudoshomogenaattien viruslukemien 100-10 000-kertaiseen lisääntymiseen verrattuna perinteiseen Illumina-sekvensointiin, jossa käytettiin vakiintuneita virusten rikastusmenetelmiä, kuten suodatusta, nukleaasikäsittelyjä ja RiboZero rRNA:n poistoa. VirCapSeq-VERT:n havaitsemisraja oli verrattavissa seerumi-, veri- ja kudosuutteista tehtyyn ainekohtaiseen reaaliaikaiseen PCR:ään. Lisäksi menetelmällä tunnistettiin uusia viruksia, joiden genomit erosivat noin 40 prosenttia koettimen kirjaston suunnittelussa käytetyistä tunnetuista virusgenomeista. VirCapSeq-VERT-alusta soveltuu erinomaisesti viromin koostumuksen ja dynamiikan analyyseihin. TÄRKEÄÄ VirCapSeq-VERT mahdollistaa virussekvenssien havaitsemisen monimutkaisissa näytetaustoissa, myös kliinisissä näytteissä, kuten seerumissa, veressä ja kudoksissa. Järjestelmän erittäin multipleksoitu luonne mahdollistaa sekä kaikkien tunnettujen selkärankaisten virusten, niiden geneettisten varianttien että uusien virusten samanaikaisen tunnistamisen ja kattavan geneettisen karakterisoinnin. VirCapSeq-VERT-alustan toiminnallinen yksinkertaisuus ja tehokkuus voivat helpottaa korkean läpimenon sekvensoinnin siirtymistä kliiniseen diagnostiikkaan ja tutkimussovelluksiin. Briese T, Kapoor A, Mishra N, Jain K, Kumar A, Jabado OJ, Lipkin WI. 2015. Virome capture sequencing mahdollistaa herkän virusdiagnostiikan ja kattavan viromianalyysin. mBio 6(5):e01491-15.

**Tulos**

Virome Capture Sequencing mahdollistaa herkän virusdiagnoosin ja kattavan viromianalyysin.

**Esimerkki 1.4970**

Tavoite: Tarkoituksena on keskittyä diabeettisen munuaissairauden etenemisen hillitsemisessä dipeptidyylipeptidaasi-4:n estäjien (DPP4is) pleiotrooppisten vaikutusten mahdollisiin myönteisiin vaikutuksiin akuutin munuaisvaurion (AKI) ja kroonisen munuaissairauden (CKD) välisen siirtymän pitkäaikaisvaikutusten vähentämisessä. , analysoitiin, ja dialyysihoitoa vaativasta AKI:stä vieroitetut diabetesta sairastavat potilaat tunnistettiin. Coxin suhteellisten vaarojen malleja ja käänteispainotettuja estimaatteja hoidon todennäköisyydestä käytettiin hoidon valinnan harhan korjaamiseksi. Tuloksina olivat loppuvaiheen munuaistauti ja kuolleisuus, merkittävät sydän- ja verisuonitautitapahtumat sekä sairaalahoitoon joutunut sydämen vajaatoiminta. Tulokset: Kaikkiaan 6165 potilaasta, joilla oli dialyysihoitoa vaativasta AKI:stä vieroitettava diabetes, 5635 (91,4 %) potilasta oli DPP4i:n käyttäjiä, jotka eivät käyttäneet DPP4i:tä, ja 530 (8,6 %) potilasta oli DPP4i:n käyttäjiä. Verrattuna DPP4i:n käyttäjiin, jotka eivät käyttäneet DPP4i:tä, DPP4i:n käyttäjillä oli alhaisempi riski sairastua vajaatoimintaan (riskisuhde 0,81; 95 % CI 0,70-0,94; P¼,04) ja kokonaiskuolleisuuteen (riskisuhde 0,28; 95 % CI 0,23-0,34; P<,001) sen jälkeen, kun oli tehty CKD:n, pitkälle edenneen CKD:n ja angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan käytön korjaukset. Sen sijaan suurten sydän- ja verisuonitapahtumien ja sairaalahoitoon joutuneen sydämen vajaatoiminnan riski ei eronnut merkittävästi ryhmien välillä. Päätelmät: Dipeptidyylipeptidaasi-4:n estäjien käyttäjillä oli dialyysihoitoa vaativasta AKI:stä vieroituksen jälkeen diabetesta sairastavilla potilailla pienempi ESRD:n ja kuolleisuuden riski kuin ei-käyttäjillä. Siksi tarvitaan prospektiivinen tutkimus AKI:n siirtymisestä CKD:hen AKI-episodin jälkeen, jotta DPP4i-interventiot voidaan kohdistaa optimaalisesti.

**Tulos**

Potilaat ja menetelmät: Kansallisen sairausvakuutustutkimuksen tietokannan tiedot

**Esimerkki 1.4971**

Tausta Aikuisten pitkäaikaishoitolaitoksissa tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että käsihygienian ja virusten aiheuttamien taudinpurkausten vähenemisen välillä on yhteys, mutta vastaavia tutkimuksia ei ole tehty lasten pitkäaikaishoitolaitoksissa, joissa viruspatogeenien epidemiologia on erilainen. Menetelmät - Vertailimme sähköisesti seurattua koko laitoksen laajuista käsihygieniaa akuuttien hengitystie- tai ruoansulatuskanavan infektioiden puhkeamista välittömästi edeltävillä viikoilla ja kontrolliviikoilla 137-paikkaisessa lasten pitkäaikaishoitolaitoksessa lokakuusta 2012 elokuuhun 2015. Kontrolliviikot olivat 8-14 päivän (kontrolli 1) ja 15-21 päivän (kontrolli 2) jaksot ennen kunkin taudinpurkauksen puhkeamista. Tulokset: HH-taajuudessa ei ollut eroa taudinpurkauksia edeltävillä viikoilla verrattuna kontrolliviikkoihin (odds ratio [OR], 1,0; 95 %:n luottamusväli CI, 1,00-1,001 käyttäen kontrollia 1 ja OR, 1,0; 95 %:n CI, 1,00-1,001 käyttäen kontrollia 2). Johtopäätökset - Tuloksemme poikkesivat aikuisten pitkäaikaishoidossa tehdyistä tuloksista, mikä johtui mahdollisesti siitä, että asukkaiden ja henkilökunnan välinen kontakti on suurempi lastenhoitoympäristössä, immunologisen kypsymättömyyden vuoksi lisääntynyt alttius viruspatogeeneille tai kussakin ympäristössä esiintyvien patogeenien tyypit eroavat toisistaan. Vaikka HH voi olla tärkeä tekijä tartunnan saaneiden asukkaiden määrän rajoittamisessa taudinpurkausten aikana, emme havainneet yhteyttä HH:n esiintymistiheyden ja taudinpurkauksen myöhemmän puhkeamisen välillä. Pitkäaikaishoito; Pediatria; Taudinpurkaukset; Akuutti hengitystieinfektio Käsihygienia on ensisijainen suositus infektioiden ehkäisemiseksi terveydenhuoltoympäristöissä. 1 Tuoreessa katsauksessa todettiin useita akuuttihoidossa tehtyjä tutkimuksia, joissa on

**Tulos**

Onko käsihygienian tiheys yhteydessä tautitapausten puhkeamiseen lasten pitkäaikaishoidossa?

**Esimerkki 1.4972**

Hengityksen suojaamista biologisilta tekijöiltä koskeva tutkimus on tärkeää, jotta voidaan vastata tärkeisiin huolenaiheisiin, kuten työturvallisuuteen ja terrori-iskuihin. Tässä katsauksessa kuvataan bioaerosoleilta suojautumista koskevaa kirjallisuutta ja yksilöidään tutkimusaukkoja. Hengityksensuojaus on monimutkainen ala, johon liittyy useita tekijöitä, kuten hengityssuojaimen suodatinmateriaalin tehokkuus, kasvonsuojaimen sovitus sekä hengityssuojainten huolto, varastointi ja uudelleenkäyttö. Useissa tutkimuksissa käytettiin ei-patogeenisiä mikro-organismeja, joiden fyysiset ominaisuudet muistuttavat Mycobacterium tuberculosis -bakteerin fyysisiä ominaisuuksia, mikrobien tunkeutumisen analysoimiseksi hengityssuojainten läpi. Eräät tutkimukset osoittivat, että HEPA- ja N95-suodattimet tarjosivat paremman suojan kuin pöly-/sumu- (DM) ja pöly-/sumu-/huurusuodattimet (DMF). Virtausnopeus ja suhteellinen kosteus näyttävät muuttavan mikro-organismien tunkeutumista hengityssuojainten suodattimien läpi. Mikrobien tunkeutumisen hengityssuojainten suodattimien läpi ja mikro-organismien aerodynaamisen halkaisijan, pituuden tai muiden fyysisten ominaisuuksien välinen suhde on edelleen kiistanalainen. On epäselvää, pitäisikö bioaerosolihiukkasten uudelleenerosoloitumisen olla huolenaihe, koska yhdessä tutkimuksessa on osoitettu, että hengityssuojainten suodattimiin lastattujen 1-5 mm:n hiukkasten uudelleenerosoloituminen on merkittävää. Hengityssuojainten huolto, varastointi ja dekontaminaatio ovat tärkeitä tekijöitä, jotka on otettava huomioon hengityssuojaimia uudelleenkäytettäessä. Hengityksen suojaamista biologisilta taisteluaineilta, kuten pernaruttoa vastaan sotilas- ja siviilitilanteissa, kuvataan. (Am J Infect Control 2004;32:345-54.)

**Tulos**

Hengityksensuojaus bioaerosoleja vastaan: Kirjallisuuskatsaus ja tutkimustarpeet

**Esimerkki 1.4973**

Koillis-Thaimaan (Isaan) kulttuurissa perinteiset raakakalaruoat ja raakakalan syömistavat ovat yleisiä. Syöminen ja aterioiden jakaminen yhdessä yhteisön jäsenten, erityisesti sukulaisten ja naapureiden, kesken on yleinen käytäntö sekä jokapäiväisessä elämässä että sosiaalisissa tapahtumissa. Kala on merkittävä proteiininlähde, ja siihen liittyy monia perinteisiä reseptejä. Särkikalat ovat yksi Isaan-kylien asukkaiden suosimista kaloista päivittäisessä kulutuksessa, koska ne ovat helposti saatavilla ja edullisia. Näiden kalojen kulutus aiheuttaa todennäköisesti sen, että ihmisen maksakilpirokko-infektio, erityisesti Opisthorchis viverrini, on edelleen erittäin endeeminen Koillis-Thaimaassa. Koska raakojen särkikalojen nauttiminen on hyvin dokumentoitu maksaruttotartunnan riskitekijä, riskialttiiden raakakalaruokien yhteiskäyttö voi vaikuttaa taudin leviämiseen yhteisössä. Sosiaalisen verkostoanalyysin avulla tutkittiin kalan ja kalaan perustuvien aterioiden jakamista kotitalouksien jäsenten kesken Isaan-kylissä maksaruton endeemisillä alueilla. Kolmesta tutkimuksesta saadut tulokset vahvistivat, että perinteinen raakakalan kulutus ja ruoan jakaminen Isaanissa jatkuu edelleen. Ruoan jakamisen kautta syntyvillä sosiaalisilla yhteyksillä kyläläisten välillä oli tärkeä rooli maksaruttotartunnan ja -siirron dynamiikassa riskitekijänä. Näin ollen nämä sosiokulttuuriset tekijät olisi otettava huomioon suunniteltaessa strategioita opisthorkiasiksen ja muiden elintarvikkeiden välityksellä tarttuvien sairauksien torjumiseksi yhteisön tasolla.

**Tulos**

Sosiaalinen vaikutus maksasienen tarttumiseen: Sosiaalisen verkostoanalyysin soveltaminen ruoan jakamiseen thaimaalaisessa Isaan-kulttuurissa.

**Esimerkki 1.4974**

On jatkuva uhka, että erittäin patogeeninen lintuinfluenssavirus aiheuttaa tulevia influenssapandemioita. Tässä tutkimuksessa seuloimme biologisesti aktiivisten ja rakenteellisesti erilaisten yhdisteiden kirjastoa influenssan neuraminidaasia (NA) estävän vaikutuksen varalta. Havaitsimme, että aurintrikarboksyylihappo (ATA) on voimakas NA:n aktiivisuuden estäjä sekä ryhmän 1 että ryhmän 2 influenssaviruksissa, ja sen IC 50 s -arvot (tehollinen pitoisuus, joka estää NA:n aktiivisuutta 50 prosentilla) ovat alhaisissa mikromolaarisissa pitoisuuksissa. ATA oli yhtä voimakas estämään NA:n aktiivisuutta, joka oli peräisin villityyppisestä NA:sta ja sen H274Y-mutaatiosta, joka tekee NA:sta vastustuskykyisen oseltamiviirin estämiselle. Vaikka ATA eroaa rakenteellisesti sialiinihaposta, molekyylimallinnuskokeet osoittivat, että ATA sitoutuu NA:han entsyymin substraatin sitoutumiskohtaan. Nämä tulokset osoittavat, että ATA voi olla hyvä lähtöaine uudenlaisen NA-inhibiittoriluokan suunnitteluun influenssavirusten hoitoon.

**Tulos**

Aurintrikarboksyylihappo estää influenssaviruksen neuraminidaasia

**Esimerkki 1.4975**

Viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana viruksen kaltaisista hiukkasista (VLP) on kehittynyt laajalti hyväksytty teknologia erityisesti rokoteknologian alalla. Joitakin VLP-pohjaisia rokotteita käytetään tällä hetkellä kaupallisina lääkkeinä, ja muut VLP-pohjaiset tuotteet ovat kliinisten tutkimusten eri vaiheissa. VLP:iden kehittämisessä geeniterapiavälineiksi ja uusiksi nanomateriaaleiksi on saavutettu useita merkittäviä etuja. Julkaistujen tietojen analyysi paljastaa, että ainakin 110 VLP:tä on valmistettu 35 eri perheeseen kuuluvista viruksista. Siksi tässä katsauksessa käsitellään virusten rakennegeenien kloonauksen pääperiaatteita, asiaankuuluvia isäntäjärjestelmiä ja kehitettyjä puhdistusmenetelmiä. Lisäksi analysoidaan menetelmiä, joita on käytetty uusien syntetisoitujen VLP:iden rakenteellisen eheyden, vakauden ja komponenttien, mukaan lukien kapseloitujen nukleiinihappojen, karakterisoimiseksi. Lisäksi käsitellään joitakin muutoksia, joita tarvitaan, jotta voidaan rakentaa virusperäisiä VLP-pohjaisia kantajia, joilla on määritellyt ominaisuudet, ja annetaan esimerkkejä.

**Tulos**

Viruksen kaltaisten hiukkasten rakentaminen ja karakterisointi: Katsaus

**Esimerkki 1.4976**

286:n neurologisia häiriöitä sairastavan kissan keskushermostokudoksen arkistosta etsittiin histologisia todisteita kissan spongiformisesta enkefalopatiasta (FSE), joka on saattanut esiintyä ennen kuin se tunnistettiin ensimmäisen kerran vuonna 1990. Seuraavat kuusi tautiluokkaa tunnistettiin: synnynnäinen; degeneratiivinen; tulehduksellinen; neoplastinen; FSE; vaurioton. Suurimpaan luokkaan (tulehduksellinen) kuului 92 kissaa, joista 47:n katsottiin saaneen tartunnan FIP-viruksesta (kissan tarttuva vatsakalvotulehdus). Kuudella kissalla oli viitteitä useammasta kuin yhdestä tautiprosessista; näin ollen yhdellä FIP:tä sairastavalla kissalla oli myös sivukammioiden toksokarainfektio, ja viidellä FSE:tä sairastavalla kissalla oli myös perivaskulaarinen mansetti, joka viittasi samanaikaiseen virusinfektioon. Vain kahdessa tapauksessa diagnoosi poikkesi merkittävästi alkuperäisestä tulkinnasta. FSE:stä ei ollut todisteita ennen kuin alkuperäinen tapaus tunnistettiin huhtikuussa 1990. q

**Tulos**

Retrospektiivinen tutkimus 286 kissan neurologisista häiriöistä.

**Esimerkki 1.4977**

Käyttämällä Escherichia coli -geenien argI ja lacZ fuusioita on osoitettu, että ribosomaalinen kehysten siirtyminen tapahtuu 3-16 prosentin taajuudella argI-mRNA:ssa pian aloituskodonin jälkeen. Kehyssiirtoon liittyy fenyylialanyyli-tRNA:n siirtyminen + 1 -kehykseen sekvenssin UUU-U/C kohdalla. Siirtymää ei tapahdu, jos kehyksen sisäinen fenyylialaniinikodoni UUU korvataan koodonilla UUC. Kehyssiirtymän taso on korkeampi tiheissä viljelmissä eikä se riipu fenyylialaniinin nälkiinnyttämisestä. Villiintyneessä argI-geenissä tämä frameshifting-tapahtuma olisi virhe, joka johtaisi typistettyyn, ei-toimivaan proteiiniin. Näin ollen se on erilainen kuin muissa geeneissä kuvatut lukuisat esimerkit vaadittavista frameshifting-tapahtumista.

**Tulos**

Escherichia-kierukan argl-mRNA:n translaation aikana tapahtuva ribosomaalinen kehystensiirtovirhe.

**Esimerkki 1.4978**

Kalsium-sensing-reseptori (CaR) säätelee kalsiumin siirtymistä maidon mukana rintarauhasen epiteelisoluista. Käyttämällä genominlaajuista seulontastrategiaa tunnistimme plasmakalvon kalsium-ATPaasi-isomuodon 2 (PMCA2) CaR:n potentiaaliseksi myöhemmän vaiheen kohteeksi. Osoitamme, että PMCA2:n ilmentyminen hiiren maitorauhasessa lisääntyy imetyksen aikana ja että PMCA2 on lokalisoitunut ainoastaan maitorauhasen epiteelisolujen apikaaliseen plasmakalvoon. PMCA2:ta koodaavan geenin mutaatioita omaavien kuurojen hiirten maidossa kalsiumpitoisuudet olivat pienentyneet, mikä vahvistaa sen merkityksen kalsiumin kuljetuksessa maitoon. Lisäksi viljellyissä primaarissa ja EpH4-hiiren maitorauhasen epiteelisoluissa CaR-stimulaatio lisäsi kalsiumriippuvaisen ATPaasin aktiivisuutta plasmakalvovalmisteissa. PMCA2:n pienen häiritsevän RNA:n välityksellä tapahtuvan geenin knockdownin avulla osoitamme, että PMCA2:n osuus kalsium-ATPaasiaktiivisuudesta on suurin. Osoitamme myös, että CaR-ekspression vähentäminen pienellä häiritsevällä RNA:lla poistaa solunulkoisen kalsiumin kyvyn saada aikaan kalsiumriippuvaisen ATPaasiaktiivisuuden lisääntyminen EpH4-solukalvoissa. Nämä tulokset osoittavat, että CaR:n aktivointi lisää PMCA2-aktiivisuutta hiiren maitorauhasen epiteelisoluissa, mikä tarjoaa mekanismin, jolla kalsium säätelee transsepiteliaalista kalsiumkuljetusta imettävän hiiren maitorauhasessa. (Endocrinology 148: 5943-5954, 2007).

**Tulos**

Kalsiumia aistiva reseptori säätelee plasmakalvon kalsium-adenosiinitrifosfataasi-isomuodon 2 aktiivisuutta maitorauhasen epiteelisoluissa: Mekanismi kalsium-säädellylle kalsiumin kulkeutumiselle maitoon.

**Esimerkki 1.4979**

Typpioksidilla (NO) on in vitro osoitettu olevan antimikrobista vaikutusta monenlaisia viruksia, myös influenssa A -virusta, vastaan. Siksi oletimme, että hengitetty typpioksidi (iNO) lisäisi eloonjäämistä in vivo vähentämällä viruskuormaa C57Bl/6-hiirissä, jotka oli infektoitu tappavalla annoksella influenssa A/WSN/33 (H1N1; WSN/33) -virusta. NO:ta annettiin influenssatartunnan saaneille hiirille joko jatkuvasti tai ajoittain 80 tai 160 ppm:n annoksina käyttäen sekä ennaltaehkäiseviä että infektion jälkeisiä hoitostrategioita. Hiirten eloonjääminen ja painonlasku arvioitiin, ja keuhkojen viruskuormitus kvantifioitiin plakkimäärityksellä. Tässä raportoimme, että ennaltaehkäisevästi tai influenssatartunnan jälkeen annettu iNO ei parantanut tartunnan saaneiden hiirten eloonjäämistä. Keuhkojen viruskuormituksessa ei havaittu eroa koeryhmien välillä. Vaikka NO:lla on viruslääkkeellistä aktiivisuutta influenssa A -virusta vastaan in vitro, iNO-hoidosta ei ollut ilmeistä hyötyä, kun sitä käytettiin influenssa A -virusinfektion hoitoon in vivo.

**Tulos**

Inhaloitava typpioksidihoito ei paranna tulosta kokeellisessa vaikeassa influenssassa.

**Esimerkki 1.4980**

Taustaa: Virusinfektioiden mallia ei ole kuitenkaan tutkittu pitkittäistutkimuksessa. Ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, onko kahden viikon välein vanhemmilta kerättävien pyyhkäisynäytteiden ottaminen toteutettavissa pienillä CF-tautia sairastavilla lapsilla. Menetelmät: Tutkimukseen otettiin alle kolmevuotiaita CF-tautia sairastavia lapsia. Vanhemmat keräsivät nenänäytteet kahden viikon välein ja oireiden esiintyessä 12 kuukauden ajan. Nenänäytteet postitettiin ja virus havaittiin reaaliaikaisella PCR:llä. Tulokset: Vain 27 prosenttia potilaista osallistui tutkimukseen 10 kuukauden ajan, vaikka 98 prosenttia palautetuista nenäliinoista riitti analysoitavaksi. Homeen havaittiin kasvavan 23 prosentissa palautetuista näytteistä. Oireiden ja virusten välisestä yhteydestä, oireiden pitkittymisestä, pitkittyneestä irtoamisesta tai virusinfektiomalleista ei ollut näyttöä. Päätelmät: Tässä tutkimuksessa korostuu tarve tutkia edelleen virusten merkitystä CF-tautia sairastavilla lapsilla käyttäen vankkaa menetelmää, jolla kerätään usein näytteitä lapsilta pitkittäistutkimusta varten ja jossa käytetään asianmukaisia säilytys- ja kuljetustekniikoita homeen kasvun tai muiden mahdollisten kontaminaatioiden välttämiseksi.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli

**Esimerkki 1.4981**

Lipidilautoilla (LR) on ratkaiseva rooli monimutkaisissa fysiologisissa prosesseissa, jotka moduloivat synnynnäisiä ja hankittuja immuunivasteet patogeeneille. Transmembraaniset C-tyypin lektiinit, ihmisen dendriittisoluspesifinen solujen välinen adheesiomolekyyli-3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN) ja sen hiiren homologi SIGN-R1, jakautuvat LR:iin ja ilmentyvät pernan marginaalivyöhykkeen (MZ) makrofageissa. DC-SIGN-C1q- tai SIGN-R1-C1q-kompleksi voisi välittää immunoglobuliinista (Ig) riippumatonta klassista komplementtiväylää Streptococcus pneumoniae -bakteeria vastaan. LR:ien tarkkaa roolia tämän komplementtireitin aikana ei tunneta. Tässä osoitamme, että LR:t ovat välttämättömiä nopeuttamaan DC-SIGN- tai SIGN-R1-välitteistä klassista komplementtireittiä S. pneumoniae -bakteeria vastaan, mikä helpottaa patogeenin nopeaa poistumista. SIGN-R1-C1q-C4:n trimolekulaarinen kompleksi rikastui yksinomaan pernan MZ-makrofagien LR:iin, ja niiden lokalisaatio oli olennainen C3-katabolian aktivoimiseksi ja pneumokokin puhdistuman tehostamiseksi, mikä hävisi SIGN-R1-knockout-hiirillä. DC-SIGN:n korvaaminen SIGN-R1-depletoitujen hiirten pernan MZ-makrofagien LR:ssä kumosi kuitenkin nämä puutteet. LR:ien katkaiseminen vähensi dramaattisesti pneumokokin imeytymistä ja hajoamista. Lisäksi DC-SIGN, C1q, C4 ja C3 olivat selvästi jakautuneet kuolleiden pernan LR:iin. Näin ollen pernan SIGN-R1 + tai DC-SIGN + -makrofagien LR:t voisivat tarjota alueellisesti rajattuja ja optimaalisia kaksisuuntaisia alustoja paitsi tavanomaisille solunsisäisille tapahtumille, esimerkiksi patogeenien tunnistamiselle ja fagosytoosille, myös epätavalliselle solunulkoiselle tapahtumalle, kuten komplementtijärjestelmälle. Nämä havainnot parantavat käsitystämme pernan orkestroiduista rooleista, paljastavat uuden synnynnäisen immuunijärjestelmän, joka on käynnistetty pernan MZ LR:stä, ja antavat vastauksia useisiin pitkään jatkuneisiin ongelmiin, kuten tarpeeseen ymmärtää LR:ien syvällinen rooli synnynnäisessä immuniteetissa, tarpeeseen tunnistaa, miten niin pieni osa pernan SIGN-R1 + -makrofageista (<0.05 % pernan makrofageista) vastustaa tehokkaasti S. pneumoniae -bakteeria, ja tarve ymmärtää, miten LR:t voivat edistää DC-SIGN:n suojaavaa toimintaa S. pneumoniae -bakteeria vastaan ihmisen pernassa.

**Tulos**

Pernan marginaalivyöhykkeen lipidisäiliöiden hallitseva rooli klassisessa komplementtiradassa S. pneumoniae -bakteeria vastaan.

**Esimerkki 1.4982**

Sian deltacoronavirus (PDCoV) on uusi enteropatogeeninen koronavirus sioilla. Olemme eristäneet ja passageeranneet PDCoV-kannan OH-FD22 LLC-possun munuaissolulinjassa (LLC-PK). Tutkimuksessamme tutkittiin kudosviljelyssä kasvatetun PDCoV:n (TC-PDCoV) OH-FD22:n patogeenisuutta solupassageilla 5, 20 ja 40 LLC-PK-soluissa kahdeksassa 14 päivän ikäisessä gnotioottisessa (Gn) siassa. Siat (n = 3) lopetettiin patologista tutkimusta varten inokulaation jälkeisenä päivänä (PID) 3, ja loput sioista seurattiin kliinisten oireiden, viruksen irtoamisen ja seerumin vasta-ainevasteiden osalta PID 28:aan asti. Kaikille rokotetuille sioille kehittyi vetistä ripulia ja/tai oksentelua PID 1-2:ssa, ja suurin määrä viruksen RNA:ta erittyi ulosteessa PID 3-5:ssä, ja niihin liittyi vakava atrofinen suolitulehdus. PDCoV-spesifisten IgG/IgA-vasta-aineiden ja virusta neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat korkeat PID 23-24:ssä. Histologiset vauriot rajoittuivat jejunumin ja ileumin kylkiväliepiteeliin PID 3:ssa. Kahdessa PID 23-24:ssä testatussa rokotetussa sikalassa oli pieniä tai kohtalaisia määriä PDCoV-antigeenipositiivisia soluja suolen lamina propria- ja mesenteriaalisissa imusolmukkeissa, mutta ei enterosyyteissä. TC- ja Gn-sikojen läpäisemän OH-FD22:n täyspitkien S- ja N-geenien analyysi osoitti suurta geneettistä stabiilisuutta soluviljelmissä ja sioissa. TC-PDCoV OH-FD22 (solupassage 5, 20 ja 40) oli enteropatogeeninen, ja patogeenisuus oli samanlainen kuin alkuperäisellä kenttäviruksella. TC-PDCoV OH-FD22 on hyödyllinen patogeneesin jatkotutkimuksia varten ja sen arvioimiseksi, tuleeko korkeamman tason soluviljelyssä läpikäyty virus heikennetyksi rokotekehitystä varten.

**Tulos**

Kokeellinen gnotioottisten sikojen infektio soluviljelyyn mukautetulla sian deltacoronavirus-kannalla OH-FD22.

**Esimerkki 1.4983**

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. Vain julkaistavaksi hyväksytyt tiivistelmät Pathogenesis R2249 Lactobacillus casei Shirota sisältävän probioottisen maitotuotteen vaikutus suoliston mikrobistoon ärtyvän suolen oireyhtymässä: satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkotutkimus Tavoitteet: On oletettu, että suolistoflooran häiriöt voivat olla yksi tekijä IBS-oireiden puhkeamisessa ja jatkumisessa. Tutkimuksen tavoitteena oli analysoida Lactobacillus casei Shirota (LcS) -valmisteen vaikutusta IBS-potilaiden ulosteflooraan. Menetelmät: Satunnaistettuun, lumelääkekontrolloituun, kaksoissokkotutkimukseen otettiin mukaan Rooman kriteerit II täyttäviä IBS-potilaita. Potilaat ottivat 8 viikon ajan päivittäin 2 pulloa, jotka sisälsivät joko LcS:ää tai lumelääkettä. Ulostenäytteet kerättiin ennen interventiota (viikko -2/0,S1), intervention lopussa (viikko 6/8,S2) ja seurannan aikana (viikko 14/16,S3). Mikrobipopulaatiot (Bacteroides, anaerobit, bifidobakteerit, koliformiset bakteerit, klostridit ja laktobasillit) laskettiin kvantitatiivisen levytyksen avulla. Bakteerien kokonaismäärät laskettiin FISH-menetelmällä. Bakteeri-DNA analysoitiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR:llä Atopobium spp:n, Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas-ryhmän, Clostridium coccoides-Eubacterium rectale -ryhmän, Clostridium leptum -alaryhmän, Clostridium difficile -ryhmän, Clostridium perfringens -ryhmän, Desulfovibrio desulfuricans -ryhmän ja Bifidobacterium spp:n havaitsemiseksi. Tilastollinen analyysi suoritettiin Mann-Whitney U -testien tai parittaisten Wilcoxon-testejä käyttäen. P < 0,05 katsottiin tilastollisesti merkitseväksi. Tulokset: Hoito- ja lumelääkeryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja kokonaisbakteerimäärissä. Kvantitatiivista levitysmenetelmää käyttäen eri bakteeriryhmien osalta ei havaittu merkittäviä eroja molempien ryhmien välillä. Molemmissa ryhmissä havaittiin merkittävästi alhaisempia bakteerimääriä klostridien osalta S2-ryhmässä verrattuna S1- ja S3-ryhmiin. Lumelääkeryhmässä bifidobakteereja ja laktobasilleja havaittiin merkitsevästi enemmän S2:ssa kuin S1:ssä. qRT-PCR:n avulla D. desulfuricans -ryhmän osalta plaseboryhmässä havaittiin merkittävästi alhaisempia lukumääriä kuin hoitoryhmässä. Hoitoryhmässä merkittäviä eroja havaittiin vain S2:ssa verrattuna S3:aan, kun taas plaseboryhmässä ei havaittu merkittäviä eroja eri bakteeriryhmissä eri näytteenottopisteissä. IBS:n alatyypin tasolla tehty analyysi paljasti eroja mikrobistossa eri alatyyppien välillä. Päätelmät: Vaikka hoitoryhmässä havaittiin merkittäviä muutoksia mikrobistossa LcS:n nauttimisen aikana, erot mikrobipopulaatioissa molempien ryhmien välillä eivät olleet merkittäviä. Mielenkiintoista on, että erityiset havainnot liittyvät todennäköisesti pikemminkin tiettyyn IBS-alatyyppiin kuin IBS:ään yleensä. Tavoite: Arvioida rintakehän röntgenkuvauslöydökset potilailla, joilla on H1N1-influenssavirusinfektio. Tarkasteltiin 110:n sellaisen potilaan röntgenlöydöksiä, joilla oli vahvistettu influenssa A -virusinfektio ja jotka otettiin hoitoon kahteen sairaalaan Cantabriassa, Espanjassa. Radiologisia löydöksiä luonnehtivat opasiteetit, keuhkojen jakautuminen ja keuhkopussinesteen tai kitalakeen tai välikarsinan adenopatioiden esiintyminen tai puuttuminen. Alkuvaiheen röntgenkuvaus oli epänormaali 39 (34 %) potilaalla, mutta vain 28 (25 %) liittyi yksinomaan influenssa A -virusinfektioon. Näille 28 potilaalle tyypillisiä kuvantamislöydöksiä olivat: parenkymaalinen konsolidaatio 68 %:lla, konsolidaatio ja maasälpä 25 %:lla ja maasälvän peittävyys 7 %:lla. Seitsemäntoista potilaalla opasiteetit jakautuivat diffuusisti, 61 prosentilla potilaista ne olivat molemminpuolisia, ja yleisimmin ne koskivat alempia ja keskimmäisiä vyöhykkeitä. Tässä alkuröntgentutkimuksessa ei havaittu keuhkopussin nestettä tai patologisia välikarsinan imusolmukkeita. Potilaat, joilla oli poikkeava rintakehän röntgenkuva, olivat useammin miehiä, tupakoitsijoita, heillä oli hengenahdistusta, keuhkoputkentulehdusta ja ripulia. Päätelmät: Vaikka useammalla influenssavirus A-infektiopotilaalla rintakehän röntgenkuva oli normaali, poikkeavia rintakehän röntgenkuvia saaneille potilaille oli tyypillistä, että heillä esiintyi konsolidoituneita alueita, joihin liittyi tai ei liittynyt maasälpää, jotka olivat jakautuneet molemminpuolisesti ja diffuusisti ja jotka painottuivat alempiin ja keskimmäisiin vyöhykkeisiin. Rintakehän effuusio tai välikarsinan adenopahti eivät olleet löydöksiä, joita havaittiin alkuröntgenkuvissa.

**Tulos**

R2250 H1N1-virusinfektio: rintakehän röntgenkuvauslöydösten tarkastelu

**Esimerkki 1.4984**

Taustaa. Hinkuyskän esiintyvyys Yhdysvalloissa on lisääntynyt viime vuosina. Vaikean hinkuyskäinfektion piirteitä on kuvattu imeväisikäisillä, mutta vanhemmista lapsista ja aikuisista on vähemmän tietoja. Tässä analyysissä kuvaamme hinkuyskäinfektioita kaikenikäisillä sairaalapotilailla. Menetelmät. Tarkasteltiin hinkuyskätapauksia, joissa yskä oli alkanut 1. tammikuuta 2011 ja 31. joulukuuta 2015 välisenä aikana seitsemästä Yhdysvaltain Emerging Infections Program Network -verkoston osavaltiosta. Lisätiedot sairaalahoitoon joutuneista potilaista saatiin sairaalahoidon sairauskertomuksista. Vakavan hinkuyskätulehduksen karakterisoimiseksi ja mahdollisten riskitekijöiden tunnistamiseksi tehtiin kuvailevia ja monimuuttuja-analyysejä. Tulokset. Ilmoitetuista 15 942 hinkuyskätapauksesta 515 (3,2 %) joutui sairaalaan. Kolme sairaalahoitoon joutunutta potilasta kuoli. Alle 2 kuukauden ikäisten imeväisten osuus kaikista hinkuyskätapauksista oli 1,6 %, mutta 29,3 % sairaalahoitojaksoista. Myös 2-11 kuukauden ikäisten imeväisten ja ≥65-vuotiaiden aikuisten sairaalahoitoaste oli korkea. <2 kuukauden ikäisillä imeväisillä, joiden äidit saivat akellulaarisen hinkuyskän kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ja 2 kuukauden ja 11 vuoden ikäisillä lapsilla, jotka saivat hinkuyskää sisältäviä rokotteita, oli 43-66 prosenttia pienempi sairaalahoitoriski. 12-20-vuotiaista nuorista 43,5 prosentilla oli ollut astma, ja ≥65-vuotiaista aikuisista 26,8 prosentilla oli ollut krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus. Päätelmät. Elämän ääripäissä olevat henkilöt saattavat olla alttiimpia vakaville hinkuyskäinfektioille, vaikka sairaalahoitoa raportoitiin kaikissa ikäryhmissä. Vakavien hinkuyskätartuntojen jatkuva seuranta on tärkeää, jotta voidaan ohjata ennaltaehkäisyä, valvontaa ja hoitovaihtoehtoja.

**Tulos**

Kliiniset tartuntataudit

**Esimerkki 1.4985**

Avainsanat Siirron jälkeiset infektiot Siirron jälkeinen tehohoito Kiinteän elimen siirto Riskitekijät Kiinteän elimen siirrosta (SOT) on tullut vakiintunut vakiohoito sisäelinten vajaatoiminnan hoidossa. Teho-osastolla työskentelevä sairaanhoitaja voi joutua tekemisiin näiden potilaiden kanssa missä tahansa hoitojatkumon vaiheessa elinsiirtoa edeltävässä tai sen jälkeisessä hoidossa. Infektioiden esiintyvyyteen SOT:n jälkeen vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa siirretyn elimen tyyppi, siirteen anatominen alue, kirurgisten komplikaatioiden esiintyvyys, immunosuppression taso ja antirejektiohoito. Tieto infektioiden riskitekijöistä, ajoituksesta ja hoidosta voi auttaa parantamaan kliinisiä käytäntöjä ja optimoimaan potilasturvallisuutta ja kliinisiä tuloksia. Crit Care Nurs Clin N Am 29 (2017) 97-110 http://dx.

**Tulos**

Infektiot tehohoitoyksikössä Elinsiirron jälkeiset infektiot

**Esimerkki 1.4986**

Keuhkot ovat monien ihmisten terveydelle haitallisimpien taudinaiheuttajien tärkein pääsypaikka. Keuhkojen kohtaamien taudinaiheuttajien hyökkäystä torjutaan paikallisesti syntyvillä suojaavilla immuunivasteilla, joita voidaan stimuloida rokotusstrategioilla taudinaiheuttajatartuntojen ehkäisemiseksi. Tässä käsitellään viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP), virusten tai proteiinihäkkirakenteiden muiden kuin patogeenijohdannaisten, käyttöä uusien rokotteiden rakentamisessa, joissa hyödynnetään keuhkoja immunostimulaatiopaikkana. VLP:t ovat ainutlaatuisia, koska ne voidaan suunnitella lähes molekyylitason tarkkuudella ja niiden koostumuksen ja rakenteen tuntemuksella. Esitetään yhteenveto keuhkoihin tarkoitettujen VLP-pohjaisten rokotteiden kehittämisestä tehdystä tutkimuksesta, joka antaa lupaavia tuloksia tulevaa rokotekehitystä varten. Nanohiukkaset ovat ihanteellisen kokoisia telineitä, joihin voidaan liittää ja esittää antigeenejä immuunijärjestelmälle vasteen aikaansaamiseksi monivalenttisessa esitystavassa ja jotka myös solut voivat ottaa vastaan. Vaikka synteettisiä alustoja, kuten polymeerisiä nanohiukkasia, dendrimeerejä ja kalvomaisia rakenteita (eli liposomeja, polymerosomeja ja misellejä) on hyödynnetty monia [1], tässä katsauksessa keskitytään proteiinihäkkien ja/tai viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP) hyödyntämiseen nanotelineiden luokkana, jolla on suuri osoitettu potentiaali. VLP:iden hyödyntämisestä rokotteiden ja immunogeenisten nanomateriaalien kehittämisessä on kirjoitettu useita hyviä katsauksia [2] [3] [4] , ja tässä katsauksessa haluamme käsitellä tarkemmin sitä, mikä tekee VLP:istä niin ainutlaatuisia materiaalien näkökulmasta. Lisäksi keskitymme VLP:iden hyödyntämiseen suojaavien immuunijärjestelmän

**Tulos**

Viruksen kaltaiset hiukkaset antigeenisina nanomateriaaleina suojaavien immuunivasteiden indusoimiseksi keuhkoissa HHS Public Access (julkinen saatavuus)

**Esimerkki 1.4987**

Bluetongue-viruksen (BTV) kokeelliset tartuntatutkimukset nisäkäsisännässä ovat peräisin jo 1700-luvun lopulta lähtien. Tutkimukset monilla märehtijä- ja kamelilajeilla sekä hiirillä ovat olleet tärkeitä BTV:n leviämisen, bluetongue-viruksen (BT) patogeenisuuden/patogeneesin, viruksen virulenssin, indusoidun immuunivasteen sekä BTV-infektioon liittyvien lisääntymishäiriöiden ymmärtämisessä. Näitä tutkimuksia on monissa tapauksissa täydennetty in vitro -tutkimuksilla, joissa BTV:tä on tutkittu eri solutyypeissä kudosviljelmissä. Yhdessä nämä tutkimukset ovat luoneet perustan BTV:n ja isännän vuorovaikutuksen ymmärtämiselle ja edistäneet menestyksekkäiden torjuntastrategioiden suunnittelua, mukaan lukien tehokkaiden rokotteiden kehittäminen. Tässä katsauksessa kuvataan joitakin perustavanlaatuisia ja nykyisiä tartuntatutkimuksia, joita on tehty BTV:llä nisäkäsisännässä, ja annetaan yleiskatsaus tärkeimpiin eläinten hyvinvointiin liittyviin seikkoihin, jotka olisi otettava huomioon suunniteltaessa kokeellisia tartuntatutkimuksia BTV:llä in vivo -tartuntamalleissa. Kirjoittajien omasta laboratoriosta annetaan esimerkkejä, joissa kolmea R:ää (korvaaminen, vähentäminen ja tarkentaminen) on sovellettu BTV:llä hiirillä ja vuohilla tehtyjen kokeellisten tartuntatutkimusten suunnittelussa. Lisäksi korostetaan ARRIVE-ohjeiden käyttöä eläimillä tehdyistä infektiotutkimuksista saatujen tietojen raportoinnissa.

**Tulos**

Katsaus bluetongue-viruksen kokeellisiin infektioihin nisäkäsisännässä.

**Esimerkki 1.4988**

Tavoitteet: Kroonisen alkoholinkäytön tiedetään johtavan hermoston rappeutumiseen ja kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen. Patologiset ja neurokuvantamistutkimukset ovat vahvistaneet, että alkoholistien aivojen surkastuminen johtuu pääasiassa laajalle levinneestä valkean aineen katoamisesta ja hermosolujen katoamisesta tietyillä alueilla, kuten prefrontaalisella aivokuorella. Savukkeiden tupakoitsijoilla tehdyt neurokuvantamistutkimukset viittaavat myös siihen, että tupakansavun krooninen hengittäminen johtaa aivojen surkastumiseen, vaikka neurotoksista komponenttia ei tunneta. Koska suuri osa kroonisista alkoholisteista polttaa myös savukkeita, on oletettu, että ainakin osa alkoholiin liittyvistä aivovaurioista johtuu tupakansavulle altistumisesta. Menetelmät: 39 pitkälle Evansin rotalle altistettiin 8 viikkoa alkoholille ja/tai 5 viikkoa nikotiinispesifiselle nitrosamiiniketonille (NNK), joka on tupakansavun korvike. Niiden otsalohkon WM tutkittiin sitten läpäisyelektronimikroskopialla. Tulokset: NNK:n ja etanolin samanaikaisella altistuksella oli synergistinen vaikutus myelinoituneiden kuitujen tiheyden vähenemiseen. Lisäksi NNK-hoito johti myeliinikuoren paksuuden suurempaan vähenemiseen kuin etanoli, kun taas myeliinittömien kuitujen tiheys väheni vain etanolilla käsitellyillä eläimillä. Päätelmät: Nämä tiedot viittaavat siihen, että NNK aiheuttaa WM-degeneraatiota, jota alkoholi pahentaa, mutta toisin kuin alkoholilla, sillä ei ole juurikaan vaikutusta aivojen neuronaalisiin komponentteihin.

**Tulos**

Alkoholin ja nikotiinispesifisen nitrosamiiniketonin erilaiset vaikutukset valkoisen aineen ultrastruktuuriin.

**Esimerkki 1.4989**

Tässä katsauksessa esitetään yleiskatsaus yksittäisten työntekijöiden seurantaan sekä kansalliseen annosrekisteriin ja säteilytyöntekijöiden annosrekisterin hallintaan Kiinassa. Säteilytyöntekijöiden yksilöllisessä seurannassa on viime aikoina edistytty. Lisäksi esitetään kriittinen analyysi yksilöllisen seurannan nykytilasta ja ongelmista ja ehdotetaan yksilöllisen seurannan tarpeellista tulevaa tutkimusta, kuten rengasannosmittareiden ja silmälinssiannosmittareiden muodossa olevaa seurantatekniikkaa.

**Tulos**

Henkilökohtainen seuranta ja työannosrekisterin hallinta Kiinassa: historia, nykytila ja näkymät

**Esimerkki 1.4990**

| Vasta-aineita on käytetty tartuntatautien hoidossa jo yli 100 vuoden ajan, mutta uusi sukupolvi erittäin voimakkaita ja/tai laajasti ristiinreagoivia ihmisen monoklonaalisia vasta-aineita (joita kutsutaan joskus "supervasta-aineiksi") tarjoaa uusia toimintamahdollisuuksia. Näiden vasta-aineiden eristäminen, joista useimpia saadaan harvoin aikaan ihmisen infektioissa, on saatu aikaan pääasiassa laajamittaisella sopivien luovuttajien seulonnalla ja uusilla yksittäisten B-solujen menetelmillä ihmisen monoklonaalisten vasta-aineiden tuottamiseksi. Vasta-aineiden muokkaaminen puoliintumisajan ja efektoritoimintojen parantamiseksi on joissakin tapauksissa lisännyt niiden in vivo -aktiivisuutta. Supervasta-aineet ovat lupaavia useiden eri virusten aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa, mukaan luettuina virukset, jotka ovat antigeenisesti hyvin vaihtelevia ja jotka ovat vasta kehittymässä tai joilla on pandemiapotentiaalia. Seuraavat vuodet ovat ratkaisevia supervasta-aineiden lupausten toteutumisen kannalta. NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY VOLUME 18 | MAI 2018 | 297 REVIEWS © 2 0 1 8 M a c m i l l a n P u b l i s h e r s L i m i t e d , S p r i n g e r N a t u r e n p a r t o . A l l e i s t e t t a v a t t a v a t . Geneettisesti muunnetut hiiren vasta-aineet, joiden proteiinisekvenssiä on muutettu lisäämään sen samankaltaisuutta ihmisen vasta-aineiden kanssa, mikä vähentää sen mahdollista immunogeenisuutta.

**Tulos**

Virusinfektioiden passiivinen immunoterapia: "supervasta-aineet" astuvat kuvioihin.

**Esimerkki 1.4991**

Ihmisen immuunikatovirus (HIV) on maailmanlaajuinen terveysongelma, joka vaikuttaa miljooniin yksilöihin, ja sillä on useita eri alatyyppejä, jotka vaikuttavat eri puolilla maapalloa. HIV tukeutuu useisiin säätelijäproteiineihin, jotka muokkaavat isäntäsolua edistääkseen replikaatiota tartunnan saaneissa T-soluissa, ja näillä säätelijäproteiineilla voi olla hienovaraisia fenotyyppisiä eroja alatyyppien välillä. Yksi näistä proteiineista, HIV-1 Trans-Activator of Transcription (Tat), kykenee RNA-interferenssin (RNAi) Silencing Suppressor (RSS) -aktiivisuuteen ja solukuoleman indusointiin T-soluissa. Alatyyppikohtaista RSS-aktiivisuutta ja solukuoleman induktiota ei kuitenkaan ole tutkittu. Tutkimme Tat-alatyyppien ja -muunnosten kykyä indusoida RSS-aktiivisuutta ja solukuolemaa. HIV-1:n alatyypin B TatB:n todettiin olevan voimakas RSS-aktivaattori 40 prosentilla, kun taas HIV-1:n alatyypin C TatC:n RSS-aktiivisuus oli 15 prosenttia, kun taas alatyypin TatC varianttien aktiivisuus vaihteli. Alatyyppi TatB aiheutti runsaasti solukuolemaa (50-53 %) verrattuna alatyyppi TatC:hen (25-28 %), ja alatyyppi TatC:n varianttien kohdalla havaittiin vaihtelevia tasoja. Nämä erilaiset aktiivisuudet voivat johtua Tatin toiminnallisten domeenien vaihtelusta. Nämä havainnot lisäävät ymmärrystämme Tatin alatyyppispesifisestä lisääntymisestä HIV-1:n replikaatiossa ja patogeneesissä.

**Tulos**

In-Vitro alatyyppi-spesifinen modulaatio HIV-1 Trans-Activator of Transcription (Tat) RNAi Silencing Suppressor Activity ja solukuolema

**Esimerkki 1.4992**

Ilmoitettujen tartuntatautiepidemioiden esiintymistiheys on kasvanut kolmen viime vuosikymmenen aikana, ja ennusteiden mukaan tämä kasvu jatkuu. Taudinpurkausten torjunnassa noudatetaan edelleen yhdeksää perusperiaatetta: taudinpurkauksen toteaminen, diagnoosin tarkistaminen, tapauksen määrittely, tapausten ja kontaktien löytäminen, epidemiologiset perusasiat, hypoteesien testaaminen, torjuntatoimenpiteiden toteuttaminen, tilanteesta tiedottaminen ja jatkuva seuranta. Kullakin näistä osa-alueista on viimeisten viiden vuoden aikana edistytty merkittävästi digitaalisissa, laboratorio-, epidemiologisissa ja antropologisissa laitteissa tai tekniikoissa tapahtuneen kehityksen ansiosta. Näistä seikoista huolimatta tulevat seurauksiltaan merkittävät taudinpurkaukset ovat väistämättömiä, ja valppautta ja valmistautumista on jatkettava, jotta voidaan estää merkittävä kuolleisuus, sairastuvuus ja sosioekonominen kriisi.

**Tulos**

Epidemiatiede: viimeaikainen kehitys tartuntatautiepidemioiden havaitsemisessa ja niihin reagoimisessa.

**Esimerkki 1.4993**

Toll-tyyppiset reseptorit (TLR) ovat hahmontunnistusreseptoreita, joilla on perustavanlaatuinen rooli mikrobien tunkeutumisen havaitsemisessa ja synnynnäisten ja adaptiivisten immuunivasteiden käynnistämisessä. TLR:t käynnistyvät myös vaarasignaaleista, joita loukkaantuneet tai stressaantuneet solut vapauttavat sepsiksen aikana. Tässä keskitytään tutkimuksiin, joissa kehitetään TLR-agonisteja ja -antagonisteja tartuntatautien ja sepsiksen hoitoon. Solun pinnalla sijaitseva TLR4 on välttämätön gramnegatiivisten bakteerien lipopolysakkaridin havaitsemisessa, TLR2 osallistuu useiden mikrobiologisten ligandien tunnistamiseen, kun taas TLR5 tunnistaa flagelliinin. Endosomaaliset TLR3, TLR7, TLR8 ja TLR9 ovat erikoistuneet erityisesti virusinfektioiden aikana tuotettujen nukleiinihappojen havaitsemiseen. TLR4 ja TLR2 ovat suosittuja kohteita kehitettäessä verenmyrkytyksen vastaisia lääkkeitä, ja antagonistiset yhdisteet ovat osoittaneet tehokasta suojaa septistä sokkia vastaan prekliinisissä malleissa. Esitellään tuloksia kliinisistä tutkimuksista, joissa on arvioitu TLR4:n ja TLR2:n vastaisia lähestymistapoja, ja keskustellaan sepsiksen tutkimussuunnittelun haasteista ja näiden aineiden tulevasta hyödyntämisestä infektiosairauksissa. Lisäksi raportoidaan tutkimustuloksia, joiden mukaanTLR5-agonisti flagelliini voi suojata ruoansulatuskanavan infektioilta ja endosomaalistenTLR:ien agonistit ovat erittäin lupaavia kroonisten virusinfektioiden hoidossa. Kaiken kaikkiaan TLR-kohdennetuilla hoidoilla on suuret mahdollisuudet ehkäistä ja puuttua infektiosairauksiin, erityisesti sepsikseen.

**Tulos**

Tollin kaltaisten reseptorien kohdentaminen: lupaavia terapeuttisia strategioita sepsikseen liittyvän patologian ja tartuntatautien hoitoon.

**Esimerkki 1.4994**

Tarvitaan kiireellisesti nopeita menetelmiä rokotteiden kehittämiseksi vastauksena uusiin viruspatogeeneihin. Kokonaan inaktivoidut virusrokotteet (WIV-rokotteet) ovat ihanteellinen strategia tähän tarkoitukseen; kuitenkin puuttuu yleinen menetelmä turvallisten ja immunogeenisten inaktivoitujen rokotteiden tuottamiseksi. Tavanomaiset patogeenien inaktivointimenetelmät, kuten formaliini, kuumuus, ultraviolettivalo ja gammasäteily, aiheuttavat rokotteissa rakenteellisia muutoksia, jotka johtavat neutraloivien vasta-aineiden spesifisyyden heikkenemiseen ja joissakin tapauksissa tuhoisiin T-apulaisen tyypin 2 välittämiin immuunipatologioihin. Olemme arvioineet näkyvän ultralyhytpulssisen (USP) lasermenetelmän mahdollisuuksia tuottaa turvallisia ja immunogeenisia WIV-rokotteita ilman adjuvantteja. Erityisesti osoitamme, että hiirten rokottaminen laserilla inaktivoidulla H1N1-influenssaviruksella noin 10-kertaisesti pienemmällä annoksella kuin tavanomaisilla formaliinilla inaktivoiduilla influenssarokotteilla antaa hiirille suojan tappavaa H1N1-haastetta vastaan. USP:n lasersäteilytyksellä inaktivoidun viruksen on osoitettu säilyttävän pintaproteiinirakenteensa hemagglutinaatiokokeessa. Toisin kuin tavanomaiset inaktivointimenetelmät, laserkäsittely ei synnyttänyt proteiiniin karbonyyliryhmiä, mikä vähentää rokotteen aiheuttamien haitallisten T-helper-tyypin 2-vasteiden riskiä. Näin ollen USP-laserkäsittely on houkutteleva potentiaalinen strategia WIV-rokotteiden tuottamiseksi tehokkaammin ja turvallisemmin kuin nykyisillä inaktivointimenetelmillä tuotetut rokotteet.

**Tulos**

Kemikaaleista vapaa inaktivoitu kokonainen influenssavirusrokote, joka on valmistettu ultrashort-pulssilaserikäsittelyllä Kemikaaleista vapaa inaktivoitu kokonainen influenssavirusrokote, joka on valmistettu ultrashort-pulssilaserikäsittelyllä

**Esimerkki 1.4995**

Uusien virusten genomisekvenssit sisältävät usein monia "orpoja" tai "taksonispesifisiä" proteiineja, joilla ei ilmeisesti ole homologeja. Koska virusproteiinit kuitenkin kehittyvät hyvin nopeasti, yleisesti käytetyt sekvenssien samankaltaisuuden havaitsemismenetelmät, kuten BLAST, saattavat jättää homologit huomiotta. Analysoimme aineiston, joka koostui RNA-virusten proteiineista, jotka BLAST-menetelmällä oli luonnehdittu "sukukohtaisiksi". Viime aikoina kehitetyt tehokkaammat menetelmät, kuten HHblits tai HHpred (saatavilla verkkopohjaisten, käyttäjäystävällisten käyttöliittymien kautta), pystyivät havaitsemaan neljänneksen näistä proteiineista kaukaiset homologit, mikä viittaa siihen, että näitä menetelmiä olisi käytettävä virusten genomien annotoinnissa. Jäljelle jääneiden sekvenssien osajoukon perusteellisilla manuaalisilla analyyseillä, joita ohjasivat kontekstuaaliset tiedot, kuten taksonomia, geenijärjestys tai verkkotunnusten yhteisesiintyminen, tunnistettiin toisen kolmanneksen kaukaiset homologit. Näin ollen tehokkaiden automaattisten menetelmien ja manuaalisten analyysien yhdistelmä voi paljastaa monien orvoiksi luultujen proteiinien kaukaiset homologit. Odotamme, että näitä metodologisia tuloksia voidaan soveltaa myös solueläimiin, koska ne kehittyvät yleensä paljon hitaammin kuin RNA-virukset. Sovelluksena analysoimme uudelleen mehiläispatogeenin, Chronic bee paralysis virus (CBPV), genomin. Pystyimme tunnistamaan homologit useimmille sen orvoiksi luulluille proteiineille; jokaisessa tapauksessa homologien tunnistaminen antoi toiminnallisia vihjeitä. Havaitsimme, että CBPV koodaa alfaviruksen metyylitransferaasi-guanyylylitransferaasin kanssa homologisen domeenin, oletetun kalvoproteiinin SP24, jolla on homologeja toisiinsa liittymättömissä hyönteisviruksissa ja hyönteisten välittämissä kasviviruksissa, joilla on erilainen morfologia (cilevirukset, higrevirukset, blunervirukset, negevirukset), sekä oletetun virionin glykoproteiinin ORF2:n, joka esiintyy myös negeviruksissa. SP24 ja ORF2 ovat todennäköisesti virionien tärkeimpiä rakenneosia.

**Tulos**

Tehokkailla sekvenssien samankaltaisuushakumenetelmillä ja perusteellisilla manuaalisilla analyyseillä voidaan tunnistaa monien näennäisesti "orpojen" virusproteiinien etäiset homologit.

**Esimerkki 1.4996**

Inkluusiotauti (Inclusion Body Disease, IBD) on käärmeiden tarttuva kuolemaan johtava sairaus, jolle ovat tyypillisiä käyttäytymishäiriöt, kuihtuminen ja sekundaariset infektiot. Histopatologisella tasolla tauti tunnistetaan suurten eosinofiilisten sytoplasmisulkeumien esiintymisestä useissa kudoksissa. Tähän mennessä ei ole lopullisesti tunnistettu mitään virusta tai muuta taudinaiheuttajaa, jota voitaisiin yhdistää tautiin. Käyttämällä metagenomista lähestymistapaa etsiessämme mahdollisia etiologisia aiheuttajia käärmeistä, joilla oli todettu IBD, tunnistimme ja kokosimme de novo kahden arenaviruksiin liittyvän viruksen täydelliset genomisekvenssit, ja kolmas arenaviruksen kaltainen sekvenssi löydettiin seulomalla ylimääräinen näytesarja. Perustettiin jatkuva boa constrictor -solulinja, jota käytettiin yhden viruksen kasvattamiseen ja eristämiseen viljelyssä. Viruksen nukleoproteiini paikallistettiin ja se keskittyi suuriin sytoplasmisiin sulkeumiin tartunnan saaneissa soluissa viljelyssä ja sairaiden käärmeiden kudoksissa. Viruksen RNA:ta havaittiin yhteensä 6/8 vahvistetussa IBD-tapauksessa ja 0/18 kontrollitapauksessa. Näillä viruksilla on tyypillinen arenavirusten genomiorganisaatio, mutta ne ovat hyvin erilaisia ja kuuluvat Vanhan ja Uuden maailman arenaviruksista erilliseen sukulinjaan. Lisäksi nämä virukset koodaavat kuoriglykoproteiineja, jotka muistuttavat enemmän filovirusten kuin muiden arenavirusten glykoproteiineja. Nämä havainnot viittaavat siihen, että nämä virukset ovat IBD:n mahdollisia aiheuttajia. Arenavirusten esiintyminen nisäkkäiden ulkopuolella paljastaa, että nämä virukset infektoivat odottamattoman laajan lajivalikoiman ja edustavat uutta potentiaalisten ihmispatogeenien reservoaaria. Taudin syy on pysynyt vaikeasti selvitettävänä, eikä hoitoa ole olemassa. Eläintautien tutkiminen on tärkeää lemmikkieläinten omistajille, eläinlääkäreille, kasvattajille, eläinpuistoille ja akvaarioille, ja lisäksi se on merkittävää, koska eläimet ovat lähes kaikkien ihmisten uusien tartuntatautien lähde. Etsimme IBD-diagnoosin saaneista käärmeistä mahdollisia taudinaiheuttajia ja löysimme ryhmän uusia viruksia, jotka ovat etäällä toisistaan lähinnä arenavirusten mutta myös filovirusten kanssa, jotka molemmat voivat aiheuttaa kuolemaan johtavaa verenvuotokuumetta, kun ne tarttuvat eläimistä ihmisiin. Sen lisäksi, että löytö tarjoaa todisteita, jotka viittaavat vahvasti siihen, että nämä virukset aiheuttavat käärmeiden IBD:tä, se paljastaa uuden ja odottamattoman virusten biologian ja evoluution alueen. Sitaatti Stenglein MD, et al. 2012. Erittäin erilaisten arenavirusten tunnistaminen, karakterisointi ja in vitro -viljely boa constrictoreista ja annulated tree boasista: käärmeiden inkluusiorunkosairauden etiologisia tekijöitä. mBio 3(4):e00180-12.

**Tulos**

Boa Constrictoreista ja Annulated Tree Boasista peräisin olevien erittäin erilaisten arenavirusten tunnistaminen, karakterisointi ja in vitro -viljely: Käärmeiden sulkeutumissairauden etiologiset aiheuttajat.

**Esimerkki 1.4997**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) maailmanlaajuinen pandemia levisi vuosina 2002-2003 viiteen maanosaan ja aiheutti 8000 hengitystieinfektiota ja 800 kuolemantapausta. Tulevien taudinpurkausten vaikutusten lieventämiseksi ja biopuolustukseen valmistautumiseksi kehitetään parhaillaan prosessia rekombinanttiproteiinirokotteen tuottamiseksi. Aiemmin raportoimme lupaavan SARS-rokotekandidaatin, SARS-koronaviruksen reseptorisitojaa sitovan domainin (RBD219-N1) 218 aminohappojäämää sisältävän RBD:n (reseptorbinding domain) 5 L:n mittakaavassa tapahtuneesta ekspressoinnista ja puhdistuksesta hiiva-Pichia pastoris X-33:ssa. Alumiinihydroksidilla adjuvantoituna tämä proteiini sai aikaan korkeat neutraloivat vasta-ainetitterit ja korkeat RBD-spesifiset vasta-ainetitterit. RBD219-N1:n saantoa (60 mg RBD219-N1:tä litrassa fermentaationestettä; 60 mg/l FS) oli kuitenkin vielä parannettava, jotta saavutettaisiin tavoitteemme >100 mg/l FS. Tässä tutkimuksessa optimoimme 10 litran tuotantoprosessin ja lisäsimme fermentaation saannon 6-7-kertaiseksi 400 mg/l FS:ään, jolloin puhdistustulos oli >50 %. Erilaiset karakterisointitestit osoittivat, että prosessi on toistettavissa ja että puhdistetulla, tagittomalla RBD219-N1-proteiinilla on korkea puhtaus ja hyvin määritelty rakenne, joten se on sopiva ehdokas nykyisen hyvän tuotantotavan mukaiseen tuotantoon ja tuleviin vaiheen 1 kliinisiin tutkimuksiin.

**Tulos**

SARS-rokotekandidaatin SARS-CoV:n rekombinantti-reseptoria sitovan domeenin (RBD219-N1) tuotantoprosessin optimointi ja karakterisointi.

**Esimerkki 1.4998**

Puhkeavat ja uudelleen puhkeavat tartuntataudit ovat kasvava maailmanlaajuinen uhka kansanterveydelle, turvallisuudelle ja taloudelle. Väestönkasvu, kaupungistuminen, metsäkato, ilmastonmuutos, rokotusvastaiset liikkeet, sodat ja kansainvälinen matkustaminen ovat joitakin tähän suuntaukseen vaikuttavia tekijöitä. Viimeaikaiset Ebola-, MERS-CoV- ja Zika-taudinpurkaukset osoittivat, ettemme ole riittävästi valmistautuneet reagoimaan todistetusti turvallisilla ja tehokkailla vastatoimilla (eli rokotteilla ja terapeuttisilla lääkkeillä). New Yorkin osavaltionyliopisto Upstate Medical University ja Trudeau Institute kutsuivat koolle biotieteiden ja biolääketieteellisen tutkimuksen ja kehittämisen keskeisten mielipide- ja ajatusjohtajien huippukokouksen, jossa tarkasteltiin maailmanlaajuisia biovalmiuden haasteita, kartoitettiin nykyisiä valmiuksia ja valmiuksia valmistautumiseen ja reagointiin, arvioitiin nykyisiä "puutteita" ja pohdittiin, mitä voitaisiin tehdä asemamme parantamiseksi. Tässä kuvaamme huippukokouksen, ''Translational Immunology Supporting Biomedical Countermeasure Development for Emerging Vector-borne Viral Diseases'', joka pidettiin 2.-3. lokakuuta 2018 Trudeau-instituutissa Saranac Lakessa, NY:ssä.

**Tulos**

Huippukokouksen pöytäkirja: Biolääketieteellisten vastatoimenpiteiden kehittäminen uusia vektorivälitteisiä virustauteja varten

**Esimerkki 1.4999**

RT-PCR, joka kohdistuu konservoituneisiin alueisiin. Jyrsijöiden mammarenaviruksen, hantavirusten ja HEV:n tartuntamäärät olivat 3,56 %, 6,89 % ja 1,66 %. Osittainen genomifragmenttianalyysi osoitti, että mammarenavirus- ja hantaviruskannoilla oli yli 90 prosentin ja 99 prosentin nukleiinihappoidentiteetti Cardamones-viruksen ja Seoul-viruksen kanssa, jotka aiheuttavat tauteja ihmisillä. Vaikka nykyiset tunnistetut HEV-kannat ovat tyypillisesti maailmanlaajuisia, fylogeneettinen analyysi osoitti 16 prosentin eroavaisuutta. Tietojemme mukaan tämä työ on ensimmäinen raportti mammarenavirusten, hantavirusten ja rottien HEV-kantojen esiintyvyydestä jyrsijöissä ja varsoissa Shenzhenin kaupungissa Kiinassa. Tuloksemme korostavat jyrsijöiden ja varpusten levittämien mammarenavirusten ja hantavirusten zoonoosipotentiaalia sekä rottien HEV-isolaattien biologista monimuotoisuutta Shenzhenin kaupungissa. Tämä työ viittaa siihen, että hyvien hygieniatottumusten hyödyntäminen on tärkeää zoonoosiriskin minimoimiseksi.

**Tulos**

Kolmen zoonoosiviruksen havaitseminen ja karakterisointi luonnonvaraisissa jyrsijöissä ja varsoissa Shenzhenin kaupungissa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.5000**

Ihon leishmaniaasi on Leishmania-loisen aiheuttama ja hiekkakärpästen levittämä laiminlyöty trooppinen sairaus. Siitä on tullut merkittävä terveysongelma monissa trooppisissa ja subtrooppisissa maissa, erityisesti konfliktialueilla ja poliittisesti epävakailla alueilla. Tällä hetkellä lääkehoitoja on saatavilla vain rajoitetusti eikä saatavilla ole lisensoitua rokotetta, joten terapeuttisten toimenpiteiden lisääminen on edelleen kiireellistä. Aiemmin on osoitettu, että 15 kDa:n hiekkakärpäsen (Phlebotomus papatasi) sylkäproteiinia (PpSP15) koodaava DNA-rokote ja PpSP15:tä erittävä rekombinantti, ei-patogeeninen Leishmania tarentolae indusoivat hiirissä suojaavan immuniteetin Leishmania major -bakteeria vastaan, mikä osoittaa, että PpSP15 on lupaava rokotekandidaatti. Tässä tutkimuksessa kehitimme hiivassa käymisprosessin, jonka saanto oli ~ 1 g PpSP15/L, ja skaalautuvan puhdistusprosessin, joka koostuu vain kahdesta kromatografisesta puhdistusvaiheesta ja jolla on suuri PpSP15:n sitoutumiskyky, mikä viittaa siihen, että PpSP15:tä voidaan tuottaa taloudellisesti. Puhdistetun PpSP15:n biofysikaalinen/biokemiallinen analyysi osoitti, että proteiini oli erittäin puhdasta (> 97 %) ja konformaatiovakaa pH:n 4,4 ja 9,0 välillä. Vielä tärkeämpää on, että rekombinanttiproteiinilla oli määritelty rakenne, joka oli samanlainen kuin Phlebotomus duboscqi -lajin sukulaisproteiinilla PdSP15, mikä viittaa hiivaekspressiojärjestelmän soveltuvuuteen oikein taitetun PpSP15:n tuottamiseen. Käytetyt lyhenteet: CL, cutaneous leishmaniasis; PpSP15, 15 kDa hiekkakärpäsen (P. papatasi) sylkiproteiini; PdSP15, 15 kDa hiekkakärpäsen (P. duboscqi) sylkiproteiini; OD, optinen tiheys; DO, liuennut happi; BH, sängynkorkeus; ID, sisähalkaisija; CV, kolonnin tilavuus.

**Tulos**

Prosessin karakterisointi ja biofysikaalinen analyysi hiivalla ekspressoidulle Phlebotomus papatasi -syljen proteiinille (PpSP15) Leishmania-rokotekandidaattina.

**Esimerkki 1.5001**

Kentällä esiintyvän koirien koronaviruksen (CCoV), kanta Elmo/02, S-geenin sekvenssi osoitti, että sen nukleotidi- (61 %) ja aminohappoidentiteetti (54 %) on alhainen CCoV-viitekantojen kanssa. Korkein korrelaatio (77 % nt ja 81,7 % aa) havaittiin kissojen koronaviruksen tyypin I kanssa. Kanta Elmo/02:n S-geenin PCR-määrityksessä havaittiin eri maantieteellistä alkuperää olevia analogisia CCoV:itä, jotka kaikki olivat vähintään 92 Á/96 % nukleotidien suhteen identtisiä keskenään ja kanta Elmo/02:n kanssa. Selvä geneettinen eroavaisuus CCoV-referenssikantojen ja äskettäin tunnistettujen Elmo/02:n kaltaisten CCoV-kantojen välillä viittaa vahvasti siihen, että CCoV:n uusi genotyyppi on laajalle levinnyt koirapopulaatiossa. #

**Tulos**

Italiassa ripulista kärsivissä pennuissa havaitun koiran coronaviruksen geneettinen monimuotoisuus.

**Esimerkki 1.5002**

Tartuntataudit ovat maailmanlaajuisesti johtava kuolinsyy. Tartuntatautiepidemioiden torjuntaa koskevat päätökset perustuvat nykyisin subjektiiviseen prosessiin, johon sisältyy valvontaa ja asiantuntijalausuntoja. On kuitenkin monia tilanteita, joissa kumpaakaan ei ole käytettävissä. Mallintaminen voi täyttää aukkoja päätöksentekoprosessissa käyttämällä saatavilla olevia tietoja määrällisten arvioiden laatimiseen taudinpurkausten kulusta. Tartuntatautien leviämistä voidaan vähentää tehokkaasti tekemällä yhteistyötä mallintamisyhteisön ja kansanterveyspolitiikkaa harjoittavan yhteisön välillä. Tällainen yhteistyö on kuitenkin harvinaista, mikä johtaa siihen, että kansanterveysyhteisön tarpeita vastaavia malleja ei ole. Tässä esitellään SIR-malli (Susceptible-Infectious-Recovered), jota on muutettu siten, että se sisältää valvontatoimenpiteitä, sallii parametrien vaihteluvälit parametrien piste-estimaattien sijaan ja sisältää web-käyttöliittymän, joka mahdollistaa sen laajamittaisen käyttöönoton. Sovellamme mallia kolmeen tautiin, tuhkarokkoon, norovirukseen ja influenssaan, osoittaaksemme sen käytön toteutettavuuden ja kuvaillaksemme tutkimusohjelmaa, jolla edistetään edelleen päätöksentekijöiden ja mallintamisyhteisön välistä vuorovaikutusta. Huolimatta viime vuosisadalla tapahtuneista huomattavista parannuksista kansanterveyden alalla tartuntataudit ovat edelleen yksi tärkeimmistä sairastavuuden ja kuolleisuuden syistä 1,2 . Tartuntatautiepidemian puhjetessa kansanterveysviranomaiset pyrkivät yleensä hallitsemaan tautipesäkettä tekemällä arviointeja, analysoimalla seurantatietoja, määrittelemällä resursseja ja olemalla vuorovaikutuksessa asiantuntijoiden kanssa 2-4 . Valvontatoimenpiteet toteutetaan sitten kerättyjen tietojen perusteella. Nämä lähestymistavat perustuvat pitkälti hyviin valvontajärjestelmiin, asiantuntijoiden käyttöön ja hyvään intuitioon siitä, mitä torjuntatoimenpiteitä tulisi käyttää. Ne ovat suurelta osin subjektiivisia ja aikaa vieviä, ja tarvittavaa infrastruktuuria ei useinkaan ole paljon tauteja aiheuttavilla alueilla. Mallintaminen on houkutteleva täydentävä menetelmä, koska sen avulla voidaan arvioida taudinpurkauksen kulkua ja mahdollisten torjuntatoimenpiteiden vaikutuksia ajoissa. Historiallisesti yleisiä ovat osastomallit, joissa yksilöt jaetaan luokkiin tautitilanteen perusteella. Yleisin muunnos on SIR-malli, joka on nimetty käytettyjen luokkien - "altis", "tartunnan saanut" ja "parantunut" - mukaan. Tämänkaltaisilla malleilla on pienet laskennalliset vaatimukset, ja siksi niitä käytetään yleisesti ensimmäisinä yrityksinä luonnehtia tautipesäkkeitä tai infektioita nopeasti 5 . Esimerkiksi sen jälkeen, kun vakava akuutti hengitystieoireyhtymä SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) ilmaantui äkillisesti 2000-luvun alussa, tutkijat käyttivät mallintamista viruksen epidemiologian kuvaamiseen. Useat käyttivät lokeromalleja, joihin sisältyi valvontatoimenpiteitä, kuten karanteenia tai eristämistä eri ympäristöissä (esim. sairaaloissa tai kaupungeissa), kuvaamaan mahdollisten toimenpiteiden vaikutuksia 6-9 . Samanlaista työtä on tehty lähes kaikkien tunnettujen tartuntatautien osalta. Esimerkiksi Mandal et al. esittävät katsauksen malariaan käytetyistä malleista 10 ja Bauch et al. tutkivat mallien käyttöä SARSin ja muiden uusien tartuntatautien yhteydessä 6 . Näiden ryhmien menetelmät ovat usein samankaltaisia, mutta niissä keskitytään yleensä tiettyihin kiinnostaviin tauteihin ja paikkoihin. Sitä vastoin agenttipohjaisissa malleissa käytetään alhaalta ylöspäin suuntautuvaa lähestymistapaa, jossa agentit (usein ihmiset) ovat vuorovaikutuksessa tiettyjen sääntöjen kanssa simuloidakseen taudinpurkauksia 11 . Tämä mahdollistaa simuloinnit suurella resoluutiolla, mutta vaatii suuria tietomääriä mallien parametroimiseksi sekä huomattavaa laskentatehoa. On ajateltu, että mallit saattavat kuvastaa todellisia skenaarioita tarkemmin, mutta käytettävissä olevien epidemiologisten tietojen puute edellyttää oletuksia, joita on vaikea tai mahdoton testata 11 . Lisäksi nämä mallit vaativat laskentaresursseja, joita tavallisella terveysviranomaisella ei ole käytettävissään. Sekä agenttipohjaisilla että lokeromalleilla on lisäominaisuuksia, jotka ovat ongelmallisia mallien laajamittaisen käyttöönoton kannalta. Ensimmäinen niistä on keskittyminen tiettyihin tauti-paikkakuntapareihin. Tämä painotus estää soveltamisen

**Tulos**

Lähestymistapa ja verkkopohjainen työkalu tartuntatautiepidemioiden analyysiä varten. OPEN

**Esimerkki 1.5003**

Tässä artikkelissa tutkitut kemialliset yhdisteet: Celastrol (PubChem CID: 122,724) triptokalliini A (PubChem CID: 44,559,634) polpunonihappo (PubChem CID: 343,427) demethylzeylasteral (PubChem CID: 10,322,911) wilforol A (PubChem CID: 10 096 097) regeliini D (PubChem CID: 129 520) triptotriterpeenihappo B (PubChem CID: 195 563) wilforlid A (PubChem CID: 158 477) wilforlid B (PubChem CID: 174 362) triptokalliohappo A (PubChem CID: 44,575,704) regelinoli (PubChem CID: 163,809) regeliini (PubChem CID: 163,808) dulsiohappo (PubChem CID: 101,051,955) tripteryleenihappo A (PubChem CID: 21,672,627) demetyyliregelin (PubChem CID: 44,559,663) Tripterygium regelii -kasvin varsista eristettiin kolme uutta triterpenoidia, triregelolidit A ja B (1, 2) sekä triregeloiinihappo (3), sekä kaksikymmentä tunnettua triterpeenianalogia (4-23). Kolmen uuden yhdisteen rakenteet tunnistettiin analysoimalla niiden NMR-spektroskopia- ja HRESIMS-tietoja. Yhdisteet 4, 7, 8, 10, 13, 14, 17, [21] [22] [23] eristettiin ensimmäistä kertaa T. regelii -kasvista. Yhdisteet 3, 5, 6, 8, 9, 10, 14 ja 16 estivät ihmisen rintasyöpäsolujen MCF-7:n proliferaatiota 24,1 %, 69,6 %, 72,8 %, 21,6 %, 23,1 %, 43,3 %, 25,5 % ja 23,5 % (p b 0,05) 10 μM:n pitoisuudella.

**Tulos**

Tripterygium regelii -kasvin varsien triterpenoidit

**Esimerkki 1.5004**

Zikavirus (ZIKV) on yhdistetty vakaviin terveysongelmiin, ja parhaillaan etsitään kiivaasti erilaisia keinoja ZIKV-infektion ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Berberiinillä ja emodiinilla on useita farmakologisia ominaisuuksia, ja niiden on osoitettu olevan erityisen tehokkaita useiden virusten pääsyä ja lisääntymistä vastaan. Osoitamme, että emodiini ja berberiini saavat aikaan viruksentorjuntavaikutuksen ZIKV:hen. Kun virus altistettiin 160 µM berberiinille, infektiivisyys väheni 77,6 %; kun käytettiin emodiinia (40 µM), tämä vähennys oli noin 83,3 %. Dynaamiset valonsirontatiedot osoittivat, että molemmat yhdisteet pienentävät merkittävästi viruspartikkelin hydrodynaamista sädettä liuoksessa. Raportoimme tässä, että berberiinillä ja emodiinilla, kahdella luonnollisella yhdisteellä, on voimakas viruksentorjuntavaikutus zikavirukseen.

**Tulos**

Itämaisista lääkekasveista eristetyt luonnontuotteet inaktivoivat zikaviruksen

**Esimerkki 1.5005**

Taustaa: Tavoitteena oli tutkia, kuinka usein hoitotyön opiskelijat noudattavat standardivarotoimia (SP) ja mitkä tekijät vaikuttavat niiden noudattamiseen. Menetelmät: Terveysuskomusmallin ohjaama poikkileikkaustutkimus tehtiin vuonna 2009. Tutkimuksen kyselylomake on pätevä (sisällön validiteetti-indeksi, 0.81) ja luotettava (Cronbachin a-alue, 0.65-0.94). Tulokset: Kyselylomakkeita analysoitiin 678, ja vastausprosentti oli 68,9 %. SP:n vaatimustenmukaisuuden keskimääräinen frekvenssipistemäärä oli 4.38 AE 0.40 viidestä. Tukeyn rehellisen merkitsevän eron post hoc -testi osoitti, että vuoden 2 ja 4 opiskelijoilla oli parempi SP:n noudattaminen kuin vuoden 3 opiskelijoilla. Lisäanalyysi, jossa käytettiin yksimuuttujaista yleistä lineaarista mallia, osoitti hoitohenkilökunnan koetun vaikutuksen ja opiskeluvuoden vuorovaikutusvaikutuksen (F 1,593 ¼ 3.72; P < .05). Seuraavat viisi ennustetekijää SP:n noudattamiselle tunnistettiin: tieto SP:stä, koetut esteet, koulutuksen riittävyys, johdon tuki ja hoitohenkilökunnan vaikutus. Päätelmät: Vaikka SP:n noudattaminen NS:n keskuudessa oli korkeaa, noudattaminen vaihteli tutkimusvuosittain ja siihen vaikutti hoitohenkilökunta. Lisäksi kansallisten sairaanhoitajien SP-vaatimusten noudattamista voidaan parantaa lisäämällä SP-tietämystä, antamalla enemmän SP-koulutusta, edistämällä johdon tukea, vähentämällä tunnistettuja SP-esteitä ja parantamalla hoitohenkilökunnan SP-vaatimusten noudattamista.

**Tulos**

Sairaanhoitajaopiskelijoiden tavanomaisten varotoimien noudattamisen ennustavat tekijät

**Esimerkki 1.5006**

Raportoimme tässä työssä, että solu- ja humoraalinen autoreaktiivinen vaste voidaan indusoida maksan spesifisiä itsemäärääjiä vastaan toistuvalla immunisoinnilla kimeerisellä kudosspesifisellä itseantigeenillä, joka kantaa heterologista T h -epitooppia. Epitopin leviäminen, joka tekee autoimmuunireaktiosta riippumattoman heterologisen apuaineen läsnäolosta, on myös osoitettu. Vaikka neutrofiilien in®ltraatteja voidaan osoittaa käsiteltyjen hiirten maksassa, kliinisiä merkkejä elinvauriosta ei ole havaittu. Nämä tulokset viittaavat siihen, että toleranssin rikkoutuminen tällä tavoin johtaa prosessin vain seuraavaan tarkistuspisteeseen asti autoimmuunitaudin etenemisessä ja että tarvitaan muita tapahtumia toiminnallisen elinvaurion saostamiseksi.

**Tulos**

Maksan autoimmuniteetin puuttuminen suvaitsevaisuuden katkeamisen jälkeen hiirimallissa.

**Esimerkki 1.5007**

Kuuden viikon ruokintakokeessa arvioitiin hiivapohjaisen, sertifioidun orgaanisen proteiininlähteen käyttöä kalajauhon korvaajana kobian ruokinnassa. Viisi koerehua laadittiin siten, että ne sisälsivät 40 % raakavalkuaista ja 11 % ravinnon rasvoja (kuiva-ainepohja), ja hiivapohjainen proteiinilähde korvasi Special Select® -menhaden-kalajauhon 25, 50, 75 ja 100 %:lla ravinnon proteiinista. Kymmenen nuorta kobiaa (alkupaino 11,5 g/kala) istutettiin satunnaisesti kolminkertaisiin 300 l:n pyöreisiin lasikuitualtaisiin (n = 30 käsittelyä - 1 ), ja niille annettiin käsin ruokavaliota, joka perustui säiliön kokonaisbiomassaan, kaksi kertaa päivässä klo 9.00 ja 14.00. Kalat punnittiin viikoittain suorituskyvyn seuraamiseksi ja ruokinta-annosten säätämiseksi. Veden lämpötila pidettiin 27 °C:ssa ja suolapitoisuus 15 ‰:ssa. Ruokintakokeen lopussa hiivapohjaisen proteiinilähteen lisääminen vaikutti merkittävästi painonnousuun, joka vaihteli 86 prosentista 512 prosenttiin, ja rehun muuntosuhteen arvoihin, jotka vaihtelivat 1,9:stä 5,8:aan, ja arvot pienenivät, kun hiivapohjaisen proteiinilähteen pitoisuus nousi yli 25 prosenttiin ruokavalion proteiinista. Kobian paino nousi ja rehun muuntosuhde oli sama kuin kaloilla, jotka saivat 100-prosenttista kalajauhoa sisältävää kontrolliruokavaliota (503 vs. 512 ja 1,9 vs. 1,9). Hiivapohjaisen proteiinilähteen lisääminen vaikutti biologisiin indekseihin, kuten hepatosomaattiseen indeksiin, viskeraaliseen somaattiseen indeksiin ja lihassuhteeseen, samalla tavalla, ja vaikutukset olivat merkittäviä, kun proteiinin osuus ravinnon proteiinista nousi yli 25 prosenttiin. Painonnousun ja rehuhyötysuhteen arvojen tavoin kaloilla, joita ruokittiin ruokavaliolla, joka sisälsi 25 prosenttia hiivapohjaisen proteiininlähteen proteiinia, oli samanlaiset arvot kuin vertailueläimillä havaitut arvot. Tämä tutkimus on ensimmäinen yritys käyttää luonnonmukaisesti sertifioitua proteiinilähdettä kalajauhon korvaajana nuorten kobioiden ruokinnassa. Vaikka hiivapohjaisen proteiinilähteen lisääminen yli 50 prosenttiin ruokavalion proteiinista johti haitallisiin vaikutuksiin tuotanto-ominaisuuksiin, tiedot viittaavat selvästi siihen, että hiivapohjaista proteiinia voidaan käyttää vähintään 25 prosenttia ruokavalion proteiinista kobian ruokinnassa.

**Tulos**

Kalajauhon korvaaminen kobian (Rachycentron canadum) ruokinnassa luonnonmukaisesti sertifioidulla proteiinilla.

**Esimerkki 1.5008**

2019-nCoV on vastikään tunnistettu koronavirus, joka on hyvin samankaltainen SARS-CoV:n kanssa. Suoritimme rakenneanalyysin koronavirusten pääsystä isäntäsoluihin vastaavan piikkiglykoproteiinin reseptoria sitovan domeenin (RBD) rakenteesta. Näiden kahden viruksen RBD:t ovat 72-prosenttisesti identtisiä aminohapposekvenssien osalta, ja molekyylisimulaatio paljastaa hyvin samankaltaiset ternäärirakenteet. 2019-nCoV:llä on kuitenkin erillinen silmukka, jossa SARS-CoV:n jäykkien prolyylijäämien sijasta on joustavia glykyylijäämiä. Molekyylimallinnus paljasti, että 2019-nCoV:n RBD:llä on voimakkaampi vuorovaikutus angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n (ACE2) kanssa. Joustavassa silmukassa olevalla ainutlaatuisella fenyylialaniinilla F486 on todennäköisesti merkittävä rooli, koska se tunkeutuu ACE2:n syvään hydrofobiseen taskuun. ACE2 ilmentyy laajalti, ja sen primaarirakenteet ovat konservoituneet koko eläinkunnassa kaloista, sammakkoeläimistä, matelijoista, linnuista nisäkkäisiin. Rakenneanalyysi viittaa siihen, että näiden eläinten ACE2 voi mahdollisesti sitoa 2019-nCoV:n RBD:tä, mikä tekee niistä kaikista mahdollisia viruksen luonnollisia isäntiä. 2019-nCoV:n uskotaan tarttuvan hengityspisaroiden välityksellä. Koska ACE2 kuitenkin ilmentyy pääasiassa suolistossa, kiveksissä ja munuaisissa, myös ulosteen kautta tapahtuva oraalinen ja muut tartuntareitit ovat mahdollisia. Lopuksi viruksen torjumiseksi olisi kehitettävä vasta-aineita ja pienimolekyylisiä inhibiittoreita, jotka voivat estää ACE2:n vuorovaikutuksen RBD:n kanssa.

**Tulos**

Rakenneanalyysi 2019-nCoV:n reseptorisitoutumisesta reseptoriin

**Esimerkki 1.5009**

Taustaa. Hematopoieettisten solujen siirron (HCT) vastaanottajat saavat usein hengitystievirustartunnan ylähengitysteissä (URT), mutta URT- ja alempien hengitysteiden (LRT) RV:n havaitsemisen vastaavuus ei ole hyvin tunnettu. Menetelmät. Mukaan otettiin hematopoieettisten solujen siirtoehdokkaat ja -vastaanottajat, joilla oli hengitystieoireita ja LRT- ja URT-RV-testi multipleksi-PCR:llä vuosina 2009-2016. Logistisia regressiomalleja käytettiin LRT RV:n havaitsemisen riskitekijöiden analysointiin. Tulokset. Kahdellasadalla kolmellakymmenelläviidellä HCT-ehdokkaalla tai -vastaanottajalla oli URT- ja LRT RV-testi kolmen päivän kuluessa. RV-positiivisista 115 koehenkilöstä (49 %) 37 %:lla (42:lla 115:stä) oli epäjohdonmukaiset näyteparit. Neljäkymmentä prosenttia (17 paria 42:sta) epäjohdonmukaisista pareista oli positiivisia LRT:ssä mutta negatiivisia URT:ssä. Epäjohdonmukaisuus oli yleistä adenoviruksen (100 %), metapneumoviruksen (44 %), rinoviruksen (34 %) ja parainfluenssaviruksen tyypin 3 (28 %) osalta; hengitystieoireyhtymäviruksen osalta epäjohdonmukaisuus oli erittäin yleistä (92 %). LRT:n toteamisen todennäköisyys kasvoi URT:n toteamisen myötä (oods ratio [OR] = 73,7; 95 %:n luottamusväli [CI], ja sytomegaloviruspositiivisilla vastaanottajilla (OR = 3,70; 95 %:n CI, 1,30-10,0). Päätelmät. Tiettyjen RV:iden kohdalla havaittiin suuria erimielisyyksiä. Bronkoalveolaarisen huuhtelunäytteenotto voi antaa hyödyllistä diagnostista tietoa, joka ohjaa oireisten HCT-ehdokkaiden ja -vastaanottajien hoitoa.

**Tulos**

The Journal of Infectious Diseases Ylempien hengitysteiden hengitystievirusten havaitsemisen ennustearvo alempien hengitysteiden infektioille hematopoieettisen kantasolusiirron yhteydessä.

**Esimerkki 1.5010**

Koronaviruksen E- ja M-proteiinien aiheuttama viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP) muodostuminen viittaa siihen, että näiden proteiinien välisillä vuorovaikutuksilla on kriittinen rooli koronaviruksen kokoamisessa. Tutkimme tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) E- ja M-proteiinien välisiä vuorovaikutuksia käyttämällä in vivo -ristikytkentä- ja VLP-kokoonpanomäärityksiä. Osoitamme, että IBV E ja M voivat ristisidottua toisiinsa IBV-infektoiduissa ja transfektoiduissa soluissa, mikä osoittaa, että ne ovat vuorovaikutuksessa. Molempien proteiinien sytoplasmiset hännät ovat tärkeitä tämän vuorovaikutuksen kannalta. Tutkimme myös mutantti- ja kimeeristen E- ja M-proteiinien kykyä muodostaa VLP:tä. IBV:n M-proteiinit, joista puuttuu osia sytoplasman hännistä tai transmembraanialueista, eivät kyenneet tukemaan VLP:n muodostumista riippumatta niiden kyvystä olla ristisidoksissa IBV:n E:hen. E:n ja M:n proteiinien ja kalvokaksoiskerroksen väliset vuorovaikutukset ovat todennäköisesti tärkeässä roolissa VLP:n muodostumisessa ja viruksen nuppuuntumisessa.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen E- ja M-proteiinien sytoplasmahännät välittävät niiden vuorovaikutusta.

**Esimerkki 1.5011**

Ihmisen hengitystieoireyhtymävirus (Human respiratory syncytial virus, HRSV) on merkittävä lasten alempien hengitysteiden sairauksien aiheuttaja, johon ei ole olemassa rokotetta tai tehokasta kemoterapeuttista strategiaa. Vaikka RNA-synteesi ja viruksen kokoaminen tapahtuvat sytoplasmassa, HRSV:n tiedetään aiheuttavan isäntäsolussa ydinreaktioita, kun replikaatio muuttaa globaalia geeniekspressiota. Kvantitatiivisen proteomiikan avulla saatiin puolueeton yleiskuva proteiinimuutoksista transformoiduissa ihmisen alveolaarisissa basaaliepiteelisoluissa, jotka ovat saaneet HRSV-infektion. Tämän tukena käytettiin stabiilien isotooppien merkitsemistä aminohapoilla soluviljelmässä yhdistettynä LC-MS/MS:ään, mikä mahdollisti sekä solu- että virusproteiinien suoran ja samanaikaisen tunnistamisen ja kvantifioinnin. Näytteiden monimutkaisuuden vähentämiseksi ja mahdollisen proteiinien lokalisoinnin tietojen palauttamisen lisäämiseksi solut fraktioitiin ydin- ja sytoplasmauutteisiin. Tämän tuloksena tunnistettiin 1 140 soluproteiinia ja kuusi virusproteiinia. Proteomiikan tiedot analysoitiin Ingenuity Pathways Analysis -ohjelmalla määriteltyjen kanonisten polkujen ja toiminnallisten ryhmittymien tunnistamiseksi. Valitut tiedot validoitiin käyttämällä Western blot -menetelmää, suoraa ja epäsuoraa immunofluoresenssi-konfokaalimikroskopiaa ja funktionaalisia määrityksiä. Tutkimuksessa validoitiin ja laajennettiin tunnettuja HRSV-isosolujen vuorovaikutussuhteita, mukaan lukien ne, jotka liittyvät antiviraaliseen vasteeseen ja muutoksiin subnukleaarisissa rakenteissa, kuten nukleolissa ja ND10:ssä (promyelosyyttiset leukemian elimet). Lisäksi havaittiin uusia muutoksia mitokondrioiden proteiineissa ja toiminnoissa, solusykliä säätelevissä molekyyleissä, ydinhuokoskompleksin proteiineissa ja nukleosytoplasman kuljetusproteiineissa. Nämä tiedot valaisevat sitä, miten solua mahdollisesti muutetaan infektiolle suotuisampien olosuhteiden luomiseksi. Lisäksi tutkimuksessa korostetaan, että stabiilien isotooppien merkitseminen aminohapoilla soluviljelmissä yhdistettynä LC-MS/MS:ään on sovellettavissa ja eduksi viruksen ja isännän vuorovaikutusten analysoinnissa.

**Tulos**

Kvantitatiivinen proteomianalyysi ihmisen hengitystieoireyhtymäviruksen tartuttamista A549-soluista\* □ S

**Esimerkki 1.5012**

. (A) Fourier-kuoren korrelaatiokuvaukset tässä raportissa esitetyille rekonstruktioille. FSC=0,5 -kriteeriä käytettiin kaikkiin karttoihin resoluution määrittämisessä (kuvaajat laadittu käyttäen draw\_graph-ohjelmaa (J.F.F. ja R.J.C.G., käsikirjoitus valmisteilla). (B) Vasemmalla Näkymä 80S-ribosomin suuren alayksikön yläpuolelta (molemmat alayksiköt pienemmässä näkymässä ylhäällä, orientoinnin vuoksi), jossa näkyvät sovitetut rRNA-kierteet (punainen) ja niiden vastaavuus urien ulkonäön kanssa rekonstruktion isopinnalla (syaani). Sovitettu RNA-malli on tukitietotekstissä kuvatusta tarkennetusta mallista. Oikealla Kaksi näkymää 80S PK-tRNA-EF-2 -rakenteesta viipaloituna, joissa leikatut tasot on väritetty tiheyden mukaan (punainen korkea tiheys, sininen matala tiheys), jotta voidaan nähdä yksityiskohtainen, 15Å:n resoluutiolla rekonstruoitu tiheys, jossa yksittäiset rRNA-helikit on erotettu. (C) Guinier-analyysi Rosenthalin ja Hendersonin (Rosenthal ja Henderson, 2003) mukaan tässä raportoitujen rekonstruktioiden amplitudiprofiileista. Kussakin kuvassa korjaamaton amplitudiprofiili on esitetty harmaalla; siihen on sovitettu suora viiva (punainen), jotta saadaan kaltevuus, joka on kussakin tapauksessa kuvaava B-kerroin. Näitä B-kertoimia sovellettiin negatiivisesti rekonstruktioihin niiden terävöittämiseksi sopivalla tavalla, jolloin saatiin vihreällä esitetyt amplitudiprofiilit (Graafit on laadittu käyttäen draw\_guinier-ohjelmaa (J.F.F. ja R.J.C.G., käsikirjoitus valmisteilla). Katso lisätietoja täydentävistä kokeellisista menettelyistä. Neljä näkymää, jotka liittyvät 90°:n pyörähdyksillä, kuten merkitty, 80S SL -rekonstruktiosta, joka on sovitettu nisäkkäiden ribosomin koordinaateilla, kuten Chandramouli et al. (2008) ovat mallintaneet koiran ribosomin rekonstruktioon (PDB-tunnukset 2ZKQ ja 2ZKR). 80S SL -kartta on esitetty harmaana puoliksi läpinäkyvänä pintana, sovitetut 40S-alayksikön RNA ja proteiinit keltaisella (rRNA:n selkäranka, proteiinien nauhamainen esitys) ja 60S-alayksikön sinisellä. Alueet, joiden tiheyttä emme pysty tunnistamaan ja jotka jätettiin pois pääkirjoituksessa esitetyistä malleista, on värjätty punaisella. Ne rajoittuvat periferiaan ja koostuvat suuren alayksikön RNA:n laajenemissegmenteistä ES4, ES5, ES20, ES24, ES27, ES30 ja ES31 ja pienen alayksikön ES3 sekä proteiineista L7A, L18, L35 ja 60S:n happoproteiinista. (A) Thermus thermophiluksen 70S-ribosomin atomirakenne tRNA:n ja mRNA:n kanssa sidottuna (Selmer et al., 2006). Molempien alayksiköiden RNA ja proteiinit on kuvattu keltaisina nauhoina, P-kohdan tRNA harmaana atomipintana. Rakenteeseen on lisätty kahdeksan-residinen peptidi (otettu EF-2:n kahdeksan-residisestä  -levyn osasta), joka on sijoitettu siten, että se voi kiinnittyä P-kohdan tRNA:han ja osoittaa tunneliin suuren alayksikön läpi (punainen atomipinta). (B) Elektronitiheys, joka on laskettu a-kohdassa esitetylle rakenteelle. Laskenta tehtiin kahdesti - kahdeksan jesidin peptidin kanssa ja ilman sitä. Molemmat kartat suodatettiin 15Å:n resoluutioon ennen vertailua. Keltainen: tiheys a-kohdassa esitetylle atomirakenteelle lukuun ottamatta P-kohdan tRNA:ta, jota ei otettu mukaan tiheyslaskentaan, ja kahdeksan jäännöksen peptidiä; harmaa: P-kohdan tRNA:lle erikseen laskettu tiheys, joka myös suodatettiin 15 Å:n resoluutioon; punainen: erotustiheys, joka on laskettu vähentämällä peptidittömän rakenteen peptidittömästä rakenteesta täsmälleen vastaavasta peptidiä sisältävästä rakenteesta. Vaikuttaa siltä, että 15 Å:n resoluutiolla kahdeksan jäännöspeptidi voidaan tunnistaa erotuskuvauksella ribosomissa. (C) Sama laskenta kuin B-kohdassa, mutta kaikki kartat on smedattu B-kertoimella 5 000 Å 2 ; kahdeksan jäännöksen erotustiheys on edelleen näkyvissä. (D) Lähikuva b:ssä esitetystä tRNA:n ja peptidien tiheydestä, ribosomaalinen RNA ja proteiinit näkyvät nauhoina Huomaamme, että tRNA:n tiheys on paljon selkeämpi kuin kokeellisissa kartoissamme, mutta tämä johtuu siitä, ettemme ole ottaneet huomioon liuotinta tai sironta-kuorta elektronitiheyttä laskettaessa. Lisäksi EM-dataa vääristää mikroskoopin kuorifunktio.

**Tulos**

Lisätiedot Erilaisten A/P-hybriditilan tRNA:iden suora havaitseminen translokoituvissa ribosomeissa.

**Esimerkki 1.5013**

2 0 ,5 0 -oligoadenylaattisyntetaasi 1 (OAS1) on yksi tärkeimmistä interferoni-indusoituvista proteiineista ja kriittinen osa isännän puolustusjärjestelmää virusinfektioita vastaan. Yhden nukleotidin polymorfismi (SNP), rs10774671, joka oletettavasti vastaa tämän geenin vaihtoehtoisesta splikoinnista, on usein yhdistetty erilaisiin virustauteihin, myös uusiin hengitystieinfektioihin. Tutkimme OAS1-varianttien SNP-riippuvaista ilmentymistä ihmisen primaariviljellyissä keuhkoputkien epiteelisoluissa. Kokonais-RNA:lle tehtiin reaaliaikainen RT-PCR, jossa käytettiin erityisiä alukesarjoja, jotka oli suunniteltu monistamaan kutakin transkriptiovarianttia. Huomasimme, että p46-transkripti ilmentyi pääasiassa soluissa, joilla oli GG-genotyyppi, kun taas p42-transkripti ilmentyi voimakkaasti ja p44a- (vaihtoehtoinen eksoni intronissa 5), p48- ja p52-transkriptit ilmentyivät vähäisemmässä määrin soluissa, joilla oli AA-genotyyppi. Immunoblot-analyysi osoitti, että p46-isomuoto ja pienempi määrä p42-isomuotoa esiintyi soluissa, joilla oli GG-genotyyppi, kun taas AA-genotyypin soluissa havaittiin selvästi vain p42-isomuoto. Neutrofiilielastaasin aiheuttamaa solujen DNA:n pirstoutumista esiintyi enemmän soluissa, joilla oli AA-genotyyppi. Näin ollen havaintomme tarjoavat tietoa OAS1-polymorfismien mahdollisesta roolista hengitystieinfektiossa. Ó

**Tulos**

Yhteisen liitospaikan polymorfismin erilaiset vaikutukset OAS1-varianttien syntyyn ihmisen keuhkoputkien epiteelisoluissa.

**Esimerkki 1.5014**

Lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet, että virusepitooppeja ja bakteeritoksiinien alayksiköitä voidaan ilmentää ja prosessoida oikein siirtogeenisissä kasveissa. Rekombinanttiproteiinit saavat aikaan immuunivasteen, ja niillä on useita etuja nykyisiin rokotetekniikoihin verrattuna, kuten parempi turvallisuus, taloudellisuus, vakaus, monipuolisuus ja tehokkuus. Maississa ilmaistut antigeenit ovat erityisen edullisia, koska siemeniä voidaan tuottaa valtavia määriä ja kuljettaa pitkiä matkoja huoneenlämmössä, mikä saattaa mahdollistaa maailmanlaajuisen rokottamisen. Olemme ekspressoineet Escherichia coli -bakteerin lämpöherkän enterotoksiinin B-alayksikköä ja sikojen tarttuvan gastroenteriittiviruksen piikkiproteiinia suurina pitoisuuksina maississa ja osoittaneet, että nämä siemenissä olevat antigeenit saavat aikaan suojaavan immuunivasteen.

**Tulos**

Kasvipohjaiset rokotteet: ainutlaatuisia etuja

**Esimerkki 1.5015**

Paramyxovirusperheeseen kuuluu tärkeitä ihmisen patogeenejä, kuten tuhkarokko, sikotauti, hengitystieoireyhtymävirus ja hiljattain ilmaantuneet, erittäin patogeeniset Hendra- ja Nipah-virukset. Viruksen fuusioproteiinilla (F-proteiini) on kriittinen rooli infektiossa, sillä se edistää sekä viruksen ja solukalvon fuusiotapahtumia, jotka ovat välttämättömiä viruksen tunkeutumiselle, että solu- ja solufuusiotapahtumia, jotka johtavat synsyyttien muodostumiseen. Kuvaamme yllättävän havainnon, jonka mukaan lyhyen HA-epitooppimerkin lisääminen Hendra-viruksen F-proteiinin sytoplasmahäntään (CT) johtaa solu- ja solukalvofuusion merkittävään lisääntymiseen. Tämä lisäys ei johtunut muutoksista pinnan ilmentymisessä, pilkkoutumistilassa tai assosioitumisessa lipidimikroalueisiin. Samanpituisen Myc-tagin lisääminen ei muuttanut Hendra F -fuusioaktiivisuutta, mikä osoittaa, että havaittu stimulaatio ei johtunut pelkästään CT:n pidentämisestä. HA-tagin kolme tyrosiinijäämää olivat kriittisiä fuusion lisääntymisen kannalta, mikä viittaa siihen, että C-terminaaliset tyrosiinit voivat moduloida Hendran fuusioaktiivisuutta. HA-tagin lisäämisen vaikutukset vaihtelivat muiden fuusioproteiinien kanssa, sillä parainfluenssaviruksen 5 F-HA:n pintaekspressio väheni eikä fuusio stimuloitunut. Nämä tulokset osoittavat, että lisäykset F-proteiinin CT:n C-terminaaliseen päähän voivat muokata proteiinin toimintaa sekvenssispesifisellä tavalla, mikä vahvistaa tarvetta analysoida huolellisesti epitooppimerkittyjä glykoproteiineja. Lisäksi tuloksemme viittaavat siihen, että C-terminaaliset tyrosiinijäämät osallistuvat näiden virusglykoproteiinien edistämän kalvofuusioreaktion modulointiin.

**Tulos**

C-terminaaliset tyrosiinijäämät muokkaavat Hendra-viruksen fuusioproteiinin fuusioaktiivisuutta.

**Esimerkki 1.5016**

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 yhdistämme tällaisen käyttäytymissignaalin eksplisiittisesti epidemiologisiin tietoihin. Wikipedian geolokalisoidut 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 malleissa oletetaan, uutisten määrä ja Wikipedian vierailutottumukset eivät korreloineet merkittävästi epidemian laajuuden tai laajuuden kanssa. Huomio Zikaan, mitattuna Zikaan liittyvinä Wikipedian sivukävijöinä, oli suurta epidemian puhkeamisen alussa, kun kansanterveysviranomaiset nostivat kansainvälisen hälytyksen ja käynnistivät 1 Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty. Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. . https://doi.org/10.1101/346411 doi: bioRxiv preprint mediassa, mutta myöhemmin se osoitti aktiivisuusprofiilia, joka viittaa epälineaarisiin riippuvuuksiin ja muistivaikutuksiin tiedonhaun, median paineen ja taudin dynamiikan välisessä suhteessa. Tämä edellyttää uutta ja yleisempää mallinnuskehystä, jolla voidaan kuvata mediaaltistuksen, yleisen tietoisuuden ja taudin dynamiikan välistä vuorovaikutusta epidemioiden puhkeamisen aikana.

**Tulos**

Uutisaltistuksen vaikutus kollektiiviseen huomioon Yhdysvalloissa vuoden 2016 Zika-epidemian aikana

**Esimerkki 1.5017**

Vasta-ainelääkkeet ovat yksi nopeimmin kasvavista lääkeryhmistä, joiden vuotuiset markkinat Yhdysvalloissa ovat yli 20 miljardia dollaria ja joita kehitetään useiden sairauksien, kuten syövän, autoimmuunisairauksien ja tartuntatautien, hoitoon. Useimmat niistä annetaan nykyisin yksittäisinä molekyyleinä yksittäisen sairauden hoitoon, mutta on yhä enemmän näyttöä siitä, että useiden vasta-aineiden, joilla kullakin on ainutlaatuinen sitoutumispesifisyys ja suojamekanismi, cocktailit voivat parantaa kliinistä tehoa. Tässä artikkelissa tarkastelemme sairauksien hoitoon käytettävien oligoklonaalisten vasta-aineyhdistelmien kehittämisessä saavutettua edistystä ja keskitymme synergististen vasta-aineiden tunnistamiseen. Tämän jälkeen käsittelemme nykyaikaisten vasta-ainetekniikoiden soveltamista erittäin tehokkaiden vasta-ainevalmisteiden, kuten oligoklonaalisten vasta-ainekoktailien ja aidosti rekombinanttisten polyklonaalisten vasta-aineiden, tuottamiseen. Konkreettisia esimerkkejä, jotka havainnollistavat useiden vasta-aineiden synergiaa, annetaan botuliinitoksiinin, syövän ja immuunitrombosytopenian aiheuttamien sairauksien osalta. Näiden valmisteiden bioprosessointi- ja sääntelyvaihtoehtoja käsitellään.

**Tulos**

Takaisin tulevaisuuteen: rekombinanttiset polyklonaaliset vasta-aineterapiat.

**Esimerkki 1.5018**

"Sairaimmat ensin" -periaatteen aikakaudella potilaita, joilla on erittäin korkea MELD-pistemäärä, on otettu yhä useammin tehohoitoyksikköön ja he odottavat saavansa maksansiirron, jos tukihoito ei paranna heidän tilannettaan. Tällaiset potilaat otetaan usein hoitoon akuutin ja kroonisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä, johon liittyy ekstrahepaattisia vajaatoimintoja. Pisteytyksen tai elinten vajaatoimintaan perustuvan luokittelun peräkkäinen arviointi ensimmäisten päivien aikana sairaalaan tulon jälkeen auttaa osittamaan kuolleisuusriskiä tässä väestössä. Vaikka vakavasti sairaiden maksakirroosipotilaiden ennuste on viime aikoina parantunut, kuolleisuus ilman elinsiirtoa on edelleen korkea. LT on edelleen ainoa parantava hoito tässä väestössä. Siirteen resurssien lisääntynyt suhteellinen niukkuus on kuitenkin otettava huomioon yhdessä siirteen menettämisen lisääntyneen riskin kanssa leikkauksen jälkeisessä alkuvaiheessa, kun LT tehdään "liian sairaille potilaille". Suurissa tutkimuksissa on tunnistettu muuttujia, jotka liittyvät huonoihin välittömiin LKT:n jälkeisiin tuloksiin. Tästä huolimatta näihin muuttujiin perustuvien pisteytysten suorittaminen on edelleen riittämätöntä. Potilaan liitännäissairauksien ja haurauden huomioon ottaminen on tässä väestöryhmässä houkutteleva ennuste, joka on osoittautunut erittäin hyödylliseksi monissa muissa sairauksissa. Toistaiseksi paikallinen asiantuntemus on edelleen viimeinen turva LT:lle. Tätä asiantuntemusta hyödyntämällä on saatu tietoja LT:n jälkeisistä suotuisista tuloksista hyvin korkeiden MELD-arvojen omaavissa väestöryhmissä, erityisesti silloin, kun LT tehdään tilanteessa, jossa elinten vajaatoiminta on vakiintunut tai parantunut valituilla ehdokkailla. "Lopullisten" vasta-aiheiden puuttuminen ja "dynaamisten" vasta-aiheiden hallinta mahdollistavat "elinsiirtoikkunan" määrittelyn. Tämä ikkuna on tunnistettava nopeasti sairaalaan pääsyn jälkeen, koska niiden potilaiden, joilla on erittäin korkea MELD-pistemäärä, lyhyen aikavälin eloonjäämismahdollisuudet ovat huonot. Jos LT:tä ei ole näköpiirissä, voitaisiin keskustella hoidon lopettamisesta, jotta voidaan varmistaa potilaan elämän, ihmisarvon ja toiveiden kunnioittaminen.

**Tulos**

Lähestymistavat potilaille, joilla on erittäin korkea MELD-pistemäärä

**Esimerkki 1.5019**

COP9-signalosomin (CSN), joka on evolutiivisesti erittäin konservoitunut proteiinikompleksi, joka koostuu 8 ainutlaatuisesta alayksiköstä (CSN1-CSN8) korkeammissa eukaryooteissa, on tarkoitus moduloida ubikitiini-proteasomijärjestelmän (UPS) välittämää proteiinien hajoamista, mutta tätä ei ole osoitettu selkärankaisten kriittisessä mitoottisessa parenkyymielimessä. Cops8-geenin hepatosyyttispesifisen tyrmäyksen (HS-Csn8KO) osoitettiin aiheuttavan massiivista hepatosyyttien apoptoosia ja maksan toimintahäiriöitä, mutta taustalla oleva mekanismi on edelleen epäselvä. Tässä raportoimme, että Csn8/CSN:llä on syvällisiä vaikutuksia maksan UPS-toimintaan ja että se on kriittinen pro-apoptoottisen proteiinin Bimin vakauden kannalta. Cullin2-pohjaisen ubikitiiniligaasin Bim-reseptorin CIS:n (sytokiiniindusoituva Src-homologia 2-domeenin sisältävä proteiini) huomattavan vähenemisen havaittiin esiintyvän samanaikaisesti Bim-proteiinien huomattavan lisääntymisen kanssa. Csn8:n puutos vähensi myös merkittävästi 19S-proteasomin alayksikkö Rpt5:tä ja lisäsi huomattavasti korkeamolekyylipainoisia neddyloidut ja ubikitinoidut proteiinit. UPS:n korvaavan substraatin käyttö paljastaa lisäksi UPS-välitteisen proteolyysin vakavan heikentymisen HS-Csn8KO-maksassa. Csn8-puutteellisiin hepatosyytteihin kertyi sulkeumakappaleen kaltaisia materiaaleja. Bimin lisäksi massiiviseen hepatosyyttien apoptoosiin HS-Csn8KO-maksoissa liittyy myös muiden Bcl2-perheen jäsenten, kuten pro-apoptoottisen Baxin sekä anti-apoptoottisten Bcl2:n ja Bcl-XL:n, lisääntynyt ilmentyminen. Bcl2:n ja Bimin, mutta ei Bcl2:n ja Baxin välillä havaittiin lisääntynyttä vuorovaikutusta. Näin ollen voidaan päätellä, että maksan CSN8-puutos heikentää UPS:ää maksassa, ja siitä johtuvalla Bim-lisäyksellä on todennäköisesti tärkeä rooli hepatosyyttien apoptoosin laukaisemisessa Bcl2:n sitomisen kautta pois Baxista.

**Tulos**

COP9-signalosomin alayksikkö 8:n maksan puutos aiheuttaa Ubikitiini-Proteasomi-järjestelmän heikkenemistä ja Bim-välitteistä apoptoosia hiiren maksassa.

**Esimerkki 1.5020**

Akuutti virusperäinen keuhkoputkentulehdus on merkittävä imeväisten sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy. 1,2 Bronchiolitis, joka tarkoittaa kirjaimellisesti keuhkoputkien tulehdusta, kuvattiin ensimmäisen kerran yli 150 vuotta sitten nimellä "kongestiivinen katarraalinen kuume" kuvaamaan kuumeen, nuhan, hengityksen vinkumisen, ryömimisen, hengenahdistuksen ja ruokailuvaikeuksien muodostamaa kliinistä kuvaa. Epidemiologia ja virusperäinen etiologia kuvattiin ensimmäisen kerran vasta vuonna 1957. 3 Hengitystie-synkyyti-virus (RSV) on tärkein bronkioliittia aiheuttava virus, ja se liittyy yli 75 prosenttiin tapauksista, joissa taudinaiheuttaja on eristetty. 4 Muut virukset, kuten

**Tulos**

Synnynnäinen immuunivaste ja bronkioliitti sekä esikouluikäisten toistuva hengityksen vinkuminen.

**Esimerkki 1.5021**

Yksittäisistä viruspartikkeleista saatavan tiedon tuottaminen on pitkään ollut pääasiassa elektronimikroskopian alaa. Viime aikoina on kehitetty - tai mukautettu muilta aloilta, kuten nanoteknologiasta - tekniikoita, jotka mahdollistavat fyysisten virionihiukkasten reaaliaikaisen kvantifioinnin ja antavat samanaikaisesti lisätietoja, kuten hiukkasten halkaisijan. Nämä teknologiat ovat edenneet kaupallistamisvaiheeseen, mikä on nopeuttanut virustitterin mittauksia tunneista minuutteihin, mikä tarjoaa merkittävää etua monille virologian tutkimuksen ja biotekniikan sovelluksille. Muita etuja ovat mitattavissa olevien viruslajien laaja kirjo ja mahdollisuus määrittää infektiivisten hiukkasten ja kokonaishiukkasten suhde. Näihin tekniikoihin liittyy kuitenkin edelleen useita haittoja, kuten heikko spesifisyys virushiukkasille. Tässä katsauksessa käsitellään näitä tekniikoita vertailemalla neljää järjestelmää, joilla voidaan analysoida ja kvantifioida yksittäisiä virushiukkasia reaaliaikaisesti.

**Tulos**

Virionien kvantitatiivinen reaaliaikainen yksittäisten hiukkasten analyysi

**Esimerkki 1.5022**

Tavoitteet: Tavoitteet: 1) Vertailla kahden vuoden aikana toteutuneiden itsemurhien ja uusintakokeilujen määrää hongkongilais-kiinalaisista itsemurhaa yrittäneistä (65-vuotiaista ja sitä vanhemmista), jotka saivat tavanomaista hoitoa, ennen toimenpidettä, ja toimenpidettä seuranneessa ryhmässä, joka osallistui alueelliseen ikääntyneiden itsemurhien ehkäisyohjelmaan (ESPP), jossa sovelletaan kaksitasoista monipuolista hoidonohjausmallia, ja 2) tutkia 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien ikääntyneiden itsemurhien määrän kehitystä toimenpidettä edeltävinä ja sen jälkeisinä ajanjaksoina. Suunnittelu: Ensimmäinen osa on havainnoiva kohorttitutkimus, jonka lähtötilanne-, seuranta- ja lopputulostiedot tunnistetaan kliinisestä sähköisestä rekisteristä. Toisessa osassa tutkitaan itsemurhien määrän muutoksia virallisista kuolleisuustilastoista. Tutkimusympäristö: Valtion rahoittama itsemurhiin puuttumista koskeva ohjelma, joka palvelee Hongkongin (Kiina) väestöä (852 796 65-vuotiasta ja vanhempaa henkilöä). Osallistujat: Itsemurhaa yrittäneet (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat), jotka tulivat vanhuspsykiatriseen palveluun interventiota edeltävässä ja sen jälkeisessä vaiheessa. Mittaukset: 1) loppuunsaatettujen itsemurhien ja itsemurhien uusintakokeilujen määrä kahden vuoden aikana ja 2) muutokset väestön itsemurhien määrässä interventiota edeltävällä ja sen jälkeisellä jaksolla. Tulokset: Kahden vuoden toteutuneiden itsemurhien määrä oli 7,58 % interventiota edeltäneessä ryhmässä (N = 66) ja 1,99 % ESPP-ryhmässä (N = 351) χ 2 = 6,192; p-arvo: 0,028; df = 1). Uusintayritykset eivät eronneet toisistaan. Väestötasolla itsemurhien määrä laski merkittävästi vain 85-vuotiailla ja sitä vanhemmilla naisilla verrattuna interventiota edeltävään aikaan. Päätelmät: ESPP-ohjelmaan liittyi itsemurhien loppuunsaattamisprosentin väheneminen iäkkäiden itsemurhaa yrittäneiden keskuudessa, ja se saattoi osaltaan vaikuttaa 85-vuotiaiden ja sitä vanhempien naisten itsemurhien määrän laskuun. (Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19:1-12)

**Tulos**

Kaksitasoisen monitahoisen ikääntyneiden itsemurhien ehkäisyohjelman tulokset kaksitasoisessa monitahoisessa ESPP:ssä.

**Esimerkki 1.5023**

Taustaa: Vähemmistölle kehittyy kuitenkin akuutti vakava keuhkoputkentulehdus, joka vaatii usein sairaalahoitoa. Oletimme, että tällainen liiallinen vaste hengitystievirusinfektioon johtuu isäntätekijöistä, jotka heijastuvat jo olemassa olevaan lisääntyneeseen keuhkoputkien reagointikykyyn. Tavoite: Pyrimme vertailemaan keuhkoputkien reagointikykyä ja keuhkojen toimintaa 1 kuukauden ikäisillä vastasyntyneillä, joille myöhemmin kehittyy akuutti vakava bronkioliitti, ja niillä, joille ei kehittynyt. Menetelmät: Mittasimme vastasyntyneiden keuhkojen toimintaa (n 5 402) ja keuhkoputkien reagointikykyä metakoliiniin (n 5 363) käyttämällä nopeaa thorako-abdominaalista kompressiotekniikkaa ennen hengitystieoireiden ilmaantumista Kööpenhaminan prospektiivisen lapsuusiän astmatutkimuksen (Copenhagen Prospective Study of Asthma in Childhood) vastasyntyneiltä, jotka olivat syntyneet astmaa sairastaville äideille. Lapsia seurattiin prospektiivisesti hengitystieoireiden varalta, ja heille annettiin akuutin vakavan bronkioliitin diagnoosi kiinteän algoritmin mukaisesti. Tulokset: Kolmellakymmenelläneljällä (8,5 %) lapsella oli akuutti vaikea bronkioliitti ennen kahden vuoden ikää, ja 21 (62 %) joutui sairaalahoitoon,

**Tulos**

Vastasyntyneiden keuhkoputkien yliherkkyys edeltää akuuttia vakavaa virusperäistä keuhkoputkentulehdusta imeväisillä.

**Esimerkki 1.5024**

Nanoteknologian kehittyessä hopean nanohiukkasista (Ag-NP) on tullut yksi kysytyimmistä nanohiukkasista, koska niitä käytetään räjähdysmäisesti monilla eri aloilla. Ag-NP:illä tehostettujen tuotteiden lisääntynyt käyttö voi johtaa myrkyllisyyden lisääntymiseen, joka vaikuttaa sekä ympäristöön että eläviin organismeihin. Useissa tutkimuksissa on käytetty erilaisia mallisolulinjoja Ag-NP:iden sytotoksisuuden ja niiden taustalla olevien molekyylimekanismien osoittamiseksi. Tässä katsauksessa pyrittiin selvittämään Ag-NP:iden erilaisia ominaisuuksia, jotka ovat vastuussa solutoksisuuden indusoimisesta, sekä kriittisiä vaikutusmekanismeja ja niitä seuraavia in vitro havaittuja puolustusmekanismeja. Tuloksemme osoittavat, että Ag-NP:iden ominaisuudet vaihtelevat suuresti monipuolisten synteesiprosessien perusteella. Ag-NP:iden fysiokemialliset ominaisuudet (esim. koko, muoto, konsentraatio, agglomeraatio tai aggregaatiovuorovaikutus biologisen järjestelmän kanssa) voivat aiheuttaa mitokondrioiden toiminnan heikkenemistä ennen niiden tunkeutumista ja kertymistä mitokondriokalvoon. Näin ollen Ag-NP:llä on ominaisuuksia, joilla on keskeinen merkitys niiden käytössä biosideina j o u r n a l h o m e p a g e : w w w w . e l s e v i e r . c o m / l o c a t e / j a r e yhdessä niiden sovellettavuuden kanssa ympäristön puhdistuksessa. Tässä raportoidaan ajankohtainen katsaus Ag-NP:iden synteesiin, sovellettavuuteen ja myrkyllisyyteen suhteessa niiden yksityiskohtaisiin ominaisuuksiin. Ó 2017 Production and hosting by Elsevier B.V. on Cairo Universityn puolesta. Tämä on avoin artikkeli CC BY-NC-ND -lisenssillä (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Tulos**

Systemaattinen katsaus hopean nanohiukkasten aiheuttamaan sytotoksisuuteen: NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.5025**

Bacille Calmette-Guérin (BCG) on Mycobacterium bovis -bakteerin heikennetty kanta, jota käytetään nykyisin rokotteena tuberkuloosia vastaan. BCG:n maailmanlaajuinen levinneisyys ja leviäminen on vaikuttanut rokotekannan in vitro -evoluutioon, ja sen uskotaan osittain selittävän BCG-rokotetutkimusten erilaiset tulokset. Aiemmissa ponnisteluissa useilla molekyylitekniikoilla on tehokkaasti tunnistettu suuria sekvenssipolymorfismeja BCG:n tytärkannoista, mutta niiden tarkkuus ei ole riittänyt pienempien muutosten tunnistamiseen. Tässä tutkimuksessa olemme käyttäneet NimbleGen-tiiliryhmää 13 BCG-kannan koko genomin vertailuun. Tämän lähestymistavan ja DNA:n uudelleen sekvensoinnin avulla olemme tunnistaneet kuusi uutta suurta sekvenssipolymorfismia, mukaan lukien neljä deletointia ja kaksi duplikaatiota tietyissä BCG-kannoissa. Lisäksi olemme paljastaneet erilaisia polymorfismeja phoP-phoR-paikannuksessa. Tärkeää on, että nämä polymorfismit vaikuttavat geeneihin, jotka koodaavat vakiintuneita virulenssitekijöitä, kuten soluseinäkompleksin lipidejä, ESX-eritysjärjestelmiä ja PhoP-PhoR-kaksikomponenttijärjestelmää. Tutkimuksemme osoittaa, että tärkeimmät virulenssitekijät eroavat toisistaan BCG-kantojen välillä, mikä antaa molekyylimekanismeja tärkeille rokotteen fenotyypeille, kuten haittavaikutusprofiilille, tuberkuliinireaktiivisuudelle ja suojaavalle teholle. Näillä tuloksilla on merkittäviä vaikutuksia uuden sukupolven rokotteiden kehittämiseen.

**Tulos**

BMC Genomics Uudet genomipolymorfismit BCG-rokotekannoissa ja niiden vaikutus tehoon.

**Esimerkki 1.5026**

Synnynnäisellä immuunijärjestelmällä on monia erilaisia reittejä, joiden avulla se voi havaita mikrobipatogeenit ja reagoida niihin. Yksi tällainen perhe on interferonit (IFN), sytokiiniperhe, joka osallistuu useisiin solutoimintoihin. Tyypin I IFN:ien katsotaan olevan tärkeitä useissa virus- ja bakteerisairauksissa, kun taas hiljattain tunnistettuja tyypin III IFN:iä (IFNL1, IFNL2, IFNL3, IFNL4) on tutkittu pääasiassa virusinfektioiden yhteydessä. Virus- ja bakteeri-infektiot eivät kuitenkaan sulje toisiaan pois, ja usein viruspatogeenin läsnäolo lisää bakteeri-infektion patogeneesiä. Tyypin III IFN:n roolia bakteeri- ja virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektioissa on vasta alettu tutkia. Tässä minikatsauksessa käsittelemme tyypin III IFN-signalointia ja sen roolia mikrobipatogeneesissä painottaen työtä, jota on tehty bakteeripatogeenien kanssa.

**Tulos**

Mikrobien patogeneesi ja tyypin III interferonit

**Esimerkki 1.5027**

Koska koronavirusten monimuotoisuudesta muussa siipikarjassa kuin kanassa on vain vähän tietoa, tässä tutkimuksessa pyrittiin tutkimaan koronavirusten geneettistä monimuotoisuutta viiriäisissä, fasaaneissa ja peltopyissä kahdelta Pohjois-Italian alueelta. Tätä varten kerättiin vuoden 2015 aikana eurooppalaisten viiriäisten (Coturnix Coturnix) ja fasaanien (Phasianus Colchicus) ja peltopyyhkyjen (Perdix Perdix) parvista otettuja henkitorvi- ja kloakaalinäytteitä, joissa oli tai ei ollut suolistoperäisiä oireita. Lintujen koronavirusta (Gammacoronavirus) havaittiin viiriäisissä, joita ei ollut rokotettu tarttuvaa keuhkoputkentulehdusvirusta (IBV) vastaan, ja fasaaneissa, jotka oli rokotettu IBV Massachusetts -serotyypillä. S-proteiinia koodaavan geenin DNA-sekvenssien perusteella viiriäisissä ja fasaaneissa havaitut lintujen koronavirukset ovat sukua IBV 793B- ja Massachusetts-tyypeille. RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) analyysit osoittivat kuitenkin viiriäisen alttiuden myös Deltacoronaviruksille, mikä viittaa siihen, että viiriäisen ja fasaanin lintujen koronaviruksilla on samat piikkigeenit kuin kanan IBV:n piikkigeeneillä ja että viiriäinen saattaa isännöidä Deltacoronavirusta.

**Tulos**

MOLEKULAARINEN JA SELLULAARINEN BIOLOGIA Gamma- ja Deltacoronavirukset Pohjois-Italian viiriäisissä ja fasaaneissa 1

**Esimerkki 1.5028**

Virulentti tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virus (IBV), jonka nimi on CK/CH/GD/QY16 (jäljempänä QY16), eristettiin sairastuneelta kanatilalta Guangdongin maakunnassa Kiinassa vuonna 2016. Kannan täydellinen genomi sekvensoitiin ja analysoitiin. Tulokset osoittavat, että QY16:n genomi koostuu 27 670 nukleotidista, poly(A)-häntä pois lukien, ja että sen genomin organisaatio on 5' UTR-1a-1b-S-3a-3b-E-M-4b-4c-5a-5b-N-6b-3' UTR-poly(A)-häntä. QY16:n ja muiden IBV-kantojen välillä tehtiin sekvenssivertailu, ja sen tulokset osoittavat, että QY16:n S1-geenillä on suurin nukleotidisekvenssi-identiteetti 4/91:n geenin kanssa, ja muu osa sen genomista on hyvin samankaltainen YX10:n geenin kanssa. Fylogeneettisen analyysin tulokset osoittavat, että QY16:n koko genomi ja suurin osa QY16:n geeneistä sijaitsevat samassa klusterissa kuin YX10:n geenit, lukuun ottamatta S1-geeniä, joka sijaitsee samassa klusterissa 4/91:n geenin kanssa. RDP- ja SimPlot-analyysi vahvistivat lisäksi, että QY16 on rekombinanttikanta, joka on peräisin YX10:stä (joka on tärkein vanhempien sekvenssi) ja 4/91:stä (joka on pienempi vanhempien sekvenssi), ja että rekombinaatio tapahtuu alueella, joka käsittää 3'-terminaalisen 1b-sekvenssin (85 nt) ja 5'-terminaalisen S1-proteiinigeenin sekvenssin (1 466 nt). Rokotushaastekokeen tulokset viittaavat siihen, että QY16 on nefropatogeeninen IBV-kanta ja että rokotekannat H120 ja 4/91 eivät voi antaa tehokasta suojaa sitä vastaan. Nämä tulokset osoittavat, että IBV-kantojen jatkuva evoluutio geneettisen ajelehtimisen ja geneettisen rekombinaation avulla voi johtaa IBV-epidemioihin jopa rokotettujen kanojen keskuudessa Kiinassa.

**Tulos**

Kiinassa eristetyn virulentin rekombinanttisen avain-tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen molekyyliominaisuudet ja patogeenisuusanalyysi.

**Esimerkki 1.5029**

Niiden mekanismien ymmärtäminen, jotka edistävät suojaavaa immuunivastetta taudinaiheuttajia vastaan, on suuri haaste biolääketieteellisessä tutkimuksessa ja tärkeä tavoite innovatiivisten terapeuttisten tai rokotusstrategioiden suunnittelussa. Vaikka luonnolliset tappajasolut (NK-solut) voivat suoraan vaikuttaa virusten replikaation hallintaan, ei tiedetä, voivatko ne auttaa organisoimaan globaalia virusten vastaista puolustusta ja miten ne voivat sitä tehdä. Tämän kysymyksen ratkaisemiseksi hyödynsimme hyvin määriteltyjä molekulaarisia vuorovaikutuksia, jotka liittyvät hiiren sytomegaloviruksen (MCMV) tunnistamiseen NK-solujen toimesta. Käyttämällä kongeneettisiä tai mutanttihiiriä ja villityyppisiä tai geneettisesti muunneltuja viruksia tutkimme, mitä seurauksia on viruksenvastaisille CD8-T-soluvasteille, jos NK-solujen kyvyssä hallita MCMV:tä on erityisiä puutteita. Tämän järjestelmän avulla pystyimme tietojemme mukaan ensimmäistä kertaa osoittamaan, että NK-solut kiihdyttävät CD8-T-soluvastauksia virusinfektiota vastaan in vivo. Lisäksi tunnistimme taustalla olevan mekanismin olevan NK-solujen kyky rajoittaa IFN-a/b-tuotantoa tasolle, joka ei ole immunosuppressiivinen isännälle. Tämä saavutetaan sytomegaloviruksen varhaisella torjunnalla, joka vähentää dramaattisesti plasmasytoidisten dendriittisolujen (pDC-solujen) aktivoitumista sytokiinituotantoa varten, säilyttää tavanomaisen dendriittisolun (cDC-solujen) osaston ja kiihdyttää virusta vastaan suunnattuja CD8-T-soluvasteita. Sitä vastoin eksogeenisen IFN-a:n antaminen resistenteille eläimille poistaa cDC:t ja viivästyttää CD8-T-solujen aktivoitumista viruksen replikaation NK-solujen kontrolloimana. Yhteenlaskettuna tietomme osoittavat, että NK-solujen kyky reagoida hyvin varhaisessa vaiheessa sytomegalovirusinfektioon vaikuttaa ratkaisevasti muiden synnynnäisten immuunivasteiden voimakkuuden tasapainottamiseen, mikä vaimentaa varhaista immunopatologiaa ja edistää optimaalista viruksen vastaisten CD8-T-soluvasteiden käynnistymistä. Näin ollen NK-soluvasteet hyödyttävät isäntää muillakin tavoin kuin suoraan viruksen vastaisilla vaikutuksillaan ja ulottuvat synnynnäisen sytokiinisokin ehkäisyyn ja adaptiivisen immuniteetin edistämiseen.

**Tulos**

Luonnolliset tappajasolut edistävät varhaisia CD8 T-soluvastauksia sytomegalovirusta vastaan.

**Esimerkki 1.5030**

Ebolavirukset (EBOV) ovat Filoviridae-heimoon kuuluvia filamenttisia yksisäikeisiä RNA-viruksia. Zairen ebolavirus (ZEBOV) aiheuttaa ihmisillä, ihmisapinoilla ja kädellisillä vakavaa verenvuotokuumetta, johon kuolee paljon ihmisiä. Sen sijaan Restonin ebolavirus (REBOV), joka on ainoa Afrikan ulkopuolella esiintyvä laji, on tappava joillekin ihmisravintolapsieläimille, mutta sitä ei ole koskaan yhdistetty kliiniseen tautiin ihmisillä, vaikka altistuminen on dokumentoitu. REBOV eristettiin sioista Filippiineillä, ja myöhemmät kokeet vahvistivat sikojen alttiuden sekä REBOV:lle että ZEBOV:lle, ja ne suosivat keuhkoja. Kuitenkin vain ZEBOV aiheutti 5-6 viikon ikäisille sioille vakavia keuhkopatologioita, jotka johtivat hengitysvaikeuksiin. Keuhkopatologian mekanismien selvittämiseksi tarkemmin ZEBOV-tartunnan saaneiden sikojen keuhkokudoksesta tehtiin geeniekspression muutosten mikroarray-analyysi. Lisäksi seurattiin systeemisiä vaikutuksia tarkastelemalla muutoksia perifeerisen veren leukosyyttien alaryhmissä ja systeemisissä sytokiinivasteissa. Oro-nasaalisen tartunnan jälkeen ZEBOV lisääntyi pääasiassa hengitysteissä aiheuttaen vakavan keuhkotulehduksen ja sen seurauksena nopean ja vaikean hengityksen. Keuhkoihin tunkeutui neutrofiilejä ja makrofageja, mutta vain jälkimmäiset olivat positiivisia ZEBOV-antigeenin suhteen. Tulehdusta edistävien sytokiinien, kemokiinien ja akuutin faasin proteiinien geenit, joiden tiedetään houkuttelevan immuunisoluja infektiokohteisiin, säätely lisääntyi keuhkoissa, mikä aiheutti solujen voimakkaan virtauksen tähän kohtaan. Systeemisiin vaikutuksiin kuului monosyytti/dendriittisten ja B-solujen osuuden väheneminen ja lievä proinflammatorinen sytokiinivaste. Seerumin IgM:ää havaittiin 5. ja 6. päivänä infektion jälkeen. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että keuhkojen proinflammatorisen vasteen säätelyhäiriöllä/yliaktivoitumisella voi olla ratkaiseva merkitys 5-6 viikon ikäisten sikojen ZEBOV-infektion patogeneesissä houkuttelemalla tulehdussoluja keuhkoihin.

**Tulos**

): e61904. Rahoitus: Rahoitus saatiin Kanadan puolustusministeriön tutkimus- ja kehitystoiminnasta (Defence Research and Development Canada) kemiallisen, biologisen, säteily- ja ydinteknologian (CBRN) tutkimus- ja teknologia-aloitteen (CRTI) klusteritoimintarahaston kautta.

**Esimerkki 1.5031**

Fyysisen tai kemiallisen rasituksen alaisena proteiinit pyrkivät muodostamaan aggregaatteja, jotka ovat joko hyvin järjestäytyneitä (amyloidit) tai järjestäytymättömiä (amorfiset) ja jotka aiheuttavat monia patologisia häiriöitä ihmisissä ja proteiinien toiminnallisuuden menetystä sekä laboratorio-olosuhteissa että teollisuudessa tuotannon ja kaupallisen varastoinnin aikana. Tutkimme lämpötilan nousun vaikutusta konalbumiiniin (CA) ja sen aiheuttamaan aggregaatioon 65 °C:ssa. Lisääntynyt tioflaviini T:n (ThT) ja ANS:n (1-anilinonaftaleeni 8-sulfonihappo) fluoresenssin intensiteetti ei näytä siirtymistä kongopunaisen sitoutumisessa, ja lisäksi läpäisy- ja pyyhkäisyelektronimikroskopia (TEM) (SEM) paljastaa aggregaatin amorfisen morfologian. Tutkimuksemme osoitti selvästi, että polyolit, nimittäin glyseroli (GL) ja etyleeniglykoli (EG), ovat niin vakaita, että ne estävät amorfisia aggregaatteja palauttamalla sekundaarisen konformaation. Polyolien (15 % GL ja 35 % EG) lisääminen vähentää merkittävästi sameutta, Rayleigh-sironnan ThT-arvoa ja ANS-fluoresenssin intensiteettiä. Dynaamisen valonhajotuksen (DLS) tiedot osoittavat, että aggregaattien hydrodynaamiset säteet (R h ) ovat ∼20 kertaa suuremmat kuin natiivilla CA:lla, kun taas GL:llä ja EG:llä suojatulla CA:lla ne ovat lähes samanlaiset, koska ytimen koon tiivistymisessä on vain vähän eroja.

**Tulos**

Polyolien (glyseroli ja etyleeniglykoli) välityksellä tapahtuva metalloproteinaasi-konalbumiinin (ovotransferriini) amorfisen aggregaatin esto ja sekundäärirakenteen palauttaminen

**Esimerkki 1.5032**

Ennakkoluulottomalla metagenomisekvensoinnilla on merkittävä potentiaali diagnostisena välineenä kaikkien aiemmin geneettisesti kuvattujen virusnukleiinihappojen samanaikaisessa havaitsemisessa kliinisistä näytteistä. Virusgenomisekvensseillä voidaan myös saada tietoa todennäköisistä fenotyypeistä, kuten lääkeherkkyydestä tai neutralisaatioserotyypeistä. Tässä tutkimuksessa verrattiin virusten metagenomiikan kirjastojen tuottamiseen usein käytettyjen laboratoriomenetelmien eri muuttujia virusten havaitsemisen tehokkuuteen ja virusgenomin kattavuuteen. Biologista reagenssia, joka koostui 25:stä eri ihmisen RNA- ja DNA-viruspatogeenistä, käytettiin arvioimaan suodatuksen ja nukleaasimädätyksen, DNA/RNA-uuttomenetelmien, esivahvistuksen ja erilaisten kirjastojen valmistussarjojen käytön vaikutusta virusnukleiinihappojen havaitsemiseen. Suodatus ja nukleaasikäsittely vähensivät hieman virussekvenssien lukuprosenttia ja havaittujen virusten määrää. Nukleiinihappouutoissa piidioksidi spin-kolonnit paransivat virussekvenssin talteenottoa suhteessa magneettihelmiin ja Trizol-uutoon. Satunnaista RT-PCR:ää käyttävä esivahvistus, joka tuotti enemmän virussekvenssilukemia, johti siihen, että havaittiin vähemmän viruksia, enemmän päällekkäisiä sekvenssejä ja pienempi genomin kattavuus. ScriptSeq-kirjastojen valmistusmenetelmällä saatiin talteen enemmän viruksia ja suurempi osa niiden genomeista kuin TruSeq- ja Nextera-menetelmillä. Virusmetagenomiikan sekvensoinnilla pystyttiin havaitsemaan samanaikaisesti jopa 22 eri virusta analysoidusta biologisesta reagenssista, mukaan lukien kaikki qPCR:llä havaitut virukset. Virusten havaitseminen biologisesti monimutkaisemmissa näytteissä, kuten kudoksissa, veressä tai ulosteissa, edellyttää vielä optimointia.

**Tulos**

Virusmetagenomiikan menetelmien vertailu käyttäen erittäin monipuolistettua ihmisen viruspatogeenireagenssia NIH Public Access (NIH Public Access)

**Esimerkki 1.5033**

Semlikin metsäviruksen nsP2-proteaasin toimintaa tutkittiin paikkaohjatulla mutageneesillä. Proteaasidomeeniin, Pro39:ään, tehtiin mutaatioita, ja mutatoituja proteiineja ekspressoitiin Escherichia coli -bakteerissa, puhdistettiin ja niiden in vitro -aktiivisuutta verrattiin villityypin Pro39:n aktiivisuuteen. Mutaatiot M781T, A662T ja G577R, joita löydettiin lämpötilaherkistä viruskannoista, tekivät entsyymin myös in vitro lämpötilaherkäksi. Pro39:n proteolyyttinen aktiivisuus edellytti viittä konservoitunutta jäännöstä. Muutokset, jotka vaikuttivat Cys 478 , His 548 ja Trp 549, johtivat entsyymin täydelliseen inaktivoitumiseen, kun taas korvaukset N600D ja N605D heikensivät merkittävästi sen aktiivisuutta. Keskustellaan Trp 549:n merkityksestä proteolyyttiselle pilkkomisspesifisyydelle ja ehdotetaan uutta rakenteellista motiivia, joka liittyy kysteiiniproteaasien substraatin tunnistamiseen.

**Tulos**

Semlikin metsäviruksen replikaasiproteiinin nsP2 kysteiiniproteaasidomeenin karakterisointi in vitro -mutageneesillä.

**Esimerkki 1.5034**

Epidemian kulun ennustaminen on vaikeaa, ja kehittyvän viruksen aiheuttaman pandemian kulun ennustaminen on vielä vaikeampaa. Useimpien ennustemallien pätevyys riippuu lukuisista parametreista, joihin liittyy biologisia ja sosiaalisia ominaisuuksia, joita ei useinkaan tunneta tai jotka ovat hyvin epävarmoja. COVID-19-pandemia tuo mukanaan lisätekijöitä, kuten väestön tiheyden ja liikkumisen, käyttäytymisen ja terveydenhuoltojärjestelmän laadun. Kiinan, Japanin ja Etelä-Korean COVID-19-epidemioista saatuja tietoja käytettiin tietoon perustuvien determinististen mallien rakentamiseen. Valituissa Euroopan maissa esiintyneet epidemiat kehittyivät nopeasti ja ohittivat useimmat Kiinan maakunnat, Etelä-Korean mallin Ranskan osalta ja jopa Hubein Italian ja Espanjan osalta. Tätä lähestymistapaa sovellettiin muihin Euroopan maihin, ja se tarjoaa merkityksellistä tietoa taudin valvontaa koskevan päätöksenteon tueksi. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen pysyvästi.

**Tulos**

Otsikko: Kaaosteoriaa sovellettuna Covid-19-epidemiaan: apuväline päätöksentekoon pandemiatilanteessa

**Esimerkki 1.5035**

Moni-isäntäisten loisten monimutkaisen populaatiobiologian ja siirtoekologian ymmärtäminen on julistettu yhdeksi 2000-luvun biolääketieteen suurimmista haasteista, ja laiminlyödyt zoonoosit (NZD-taudit) ovat ehkä kaikkein laiminlyödyimpiä kaikista laiminlyötyistä trooppisista taudeista (NTD-taudit). Tässä pohditaan, miten moni-isäntäisten loisten siirtyminen ja evoluution dynamiikka voivat vaikuttaa ihmisten ja eläinten tautien, erityisesti kehitysmaiden laiminlyötyjen tautien, torjuntaohjelmien onnistumiseen. Tarkastelemme erilaisia zoonoottisia vuorovaikutustyyppejä, joita esiintyy sekä ekologisesti että evolutiivisesti, ja niiden mahdollista merkitystä ihmisten nykyisille torjuntatoimille, ja teemme ehdotuksia empiirisen tietopohjan ja teoreettisen kehyksen kehittämiseksi, jotta tällaisten vuorovaikutusten tuloksia voitaisiin ymmärtää ja ennustaa paremmin. Erityisesti pohditaan, voiko ennaltaehkäisevä kemoterapia, joka on NTD:n torjunnan nykyinen tukipilari, onnistua ilman One Health -lähestymistapaa. Eläinreservooreissa ja niiden välillä sekä eläinten ja ihmisten välillä tapahtuvalla tartunnalla voi olla merkittäviä ekologisia ja evolutiivisia seurauksia, jotka edistävät lääkeresistenssin kehittymistä ja vakiintumista sekä luovat valikoivia paineita leviämiselle, isännän vaihtamiselle, hybridisaatioille ja introgressiolle eläinten ja ihmisten loisten välillä. Tavoitteenamme on korostaa sekä tautiekologian selvittämisen tärkeyttä, mukaan luettuna keskeisten isäntien tunnistaminen ja torjuntatoimien räätälöinti sen mukaisesti, että loisten evoluution ymmärtämisen tärkeyttä, kuten esimerkiksi sitä, miten tartunnanaiheuttajat voivat reagoida ja sopeutua ihmisen aiheuttamiin muutoksiin. Molemmat osatekijät ovat olennaisia, jos aiomme lieventää NZD:n aiheuttamia tautiriskejä ihmisissä, kotieläimissä ja luonnonvaraisissa eläimissä. Adamo, S. ja J. P. Webster 2013. Neuraalinen parasitologia: miten loiset muuttavat isännän käyttäytymistä. Journal of Experimental Biology 216:1-2.

**Tulos**

Yksi terveys - ekologinen ja evolutiivinen kehys laiminlyötyjen zoonoositautien torjumiseksi.

**Esimerkki 1.5036**

Orange JS, Du W ja Falsey AR (2015) Terapeuttinen immunoglobuliini, joka on valittu RSV:n korkean vasta-ainetitterin vuoksi, sisältää myös korkean vasta-ainetitterin muita hengitystieviruksia vastaan. Spesifisiä vasta-aineita primaarisia immuunipuutostauteja sairastavien potilaiden kannalta tärkeimpiä infektioita vastaan ei arvioida rutiininomaisesti kaupallisissa polyklonaalisissa immunoglobuliinivalmisteissa. Polyklonaalisesta immunoglobuliinista, joka on valmistettu sellaisten luovuttajien plasmasta, joilla on korkea neutraloiva vasta-ainetitteri hengitystiesynktiovirusta (RSV) vastaan, tutkittiin vasta-ainetitterien esiintymistä seitsemää muuta hengitystievirusta vastaan. Vaikka luovuttajia ei valittu muiden kuin RSV:n vasta-ainetitterien perusteella, immunoglobuliinivalmisteella oli merkittävästi korkeammat titterit kuutta virusta vastaan seitsemästä verrattuna niihin, jotka esiintyivät kymmenessä kaupallisesti saatavilla olevassa terapeuttisessa immunoglobuliinivalmisteessa (p ≤ 0,01 - p ≤ 0,001). Jotta tätä voitiin pitää luovuttajakohtaisena ominaisuutena, 20 satunnaista luovuttajan plasmanäytettä tutkittiin erikseen, ja niissä havaittiin merkittävä korrelaatio RSV-vasta-ainetitterin ja muiden hengitystievirusten titterien välillä: luovuttajilla, joilla oli korkea RSV-titteri, oli todennäköisemmin korkeampi titteri muille hengitystieviruksille. Nämä havainnot viittaavat joko jonkinlaiseen humoraalisen antiviraalisen vasteen vääristymiseen tai siihen, että tietyt henkilöt altistuvat useammin viruksille.

**Tulos**

Terapeuttinen immunoglobuliini, joka on valittu RSV:n korkean vasta-ainetitterin vuoksi, sisältää myös korkean vasta-ainetitterin muita hengitystieviruksia vastaan.

**Esimerkki 1.5037**

Ei-tyypinmukainen Haemophilus influenzae (NTHi) liittyy yleisesti lasten krooniseen märkivään keuhkosairauteen. Olemme aiemmin osoittaneet, että kroonista märkivää keuhkosairautta sairastavilla lapsilla on heikentynyt kyky tuottaa IFN-γ:tä vasteena NTHi:lle verrattuna terveisiin kontrollilapsiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, liittyykö puutteellinen NTHi-spesifinen IFN-γ-tuotanto lisääntyneeseen systeemiseen tai hengitysteiden tulehdukseen. Mittasimme sytokiinipaneelia (IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 p70), antimikrobisia proteiineja (LL-37, IP-10) sekä hengitysteiden ja systeemiseen tulehdukseen liittyviä solu- ja kliinisiä tekijöitä 70:llä kroonista märkivää keuhkosairautta sairastavalla lapsella. IFN-γ mitattiin perifeerisen veren mononukleaarisista soluista, jotka haastettiin in vitro elävällä NTHi:llä. Regressioanalyysin avulla arvioitiin systeemisen ja hengitysteiden tulehduksen ja IFN-γ:n tuotantokyvyn välistä yhteyttä. Monimuuttujaregressiossa NTHi-spesifinen IFN-γ-tuotanto oli merkitsevästi negatiivisesti yhteydessä tulehdussytokiinien IL-6 (β=-0,316; 95%CI -0,49, -0,14; p=0,001) ja IL-1β (β=-0,023; 95%CI -0,04, -0,01; p=0,001) BAL-pitoisuuksiin. Tämä yhteys oli riippumaton bakteeri- tai virusinfektiosta, BAL:n soluvuudesta ja bronkiektasien vaikeusasteesta (käyttäen rintakehän TT-kuvauksen modifioitua Bhalla-pistemäärää). Löysimme vain vähän todisteita systeemisestä tulehduksesta lapsilla, joilla on krooninen märkivä keuhkosairaus. Yhteenvetona voidaan todeta, että lisääntynyt paikallinen hengitystietulehdus liittyy heikompaan systeemiseen soluvälitteiseen immuunivasteeseen NTHi:lle kroonista märkivää keuhkosairautta sairastavilla lapsilla. Nämä tiedot tukevat uutta näyttöä siitä, että heikentyneet soluvälitteiset immuunivasteet ja hengitysteiden tulehduksen säätelyhäiriöt voivat liittyä toisiinsa ja vaikuttaa kroonisen märkivän keuhkosairauden patobiologiaan.

**Tulos**

IL-6:n ja IL-1β:n korkeat keuhkojen IL-6- ja IL-1β-pitoisuudet lapsilla, joilla on krooninen suppuratiivinen keuhkosairaus, ovat yhteydessä matalaan systeemiseen IFN-γ-tuotantoon vasteena ei-tyypilliselle Haemophilus influenzae -bakteerille.

**Esimerkki 1.5038**

Vaikka tiedetään, että puhdasrotuiset kissat sairastuvat todennäköisemmin kissojen tarttuvaan vatsakalvotulehdukseen (FIP), aiemmissa tutkimuksissa ei ole tutkittu taudin esiintyvyyttä yksittäisissä roduissa. Kaikki kissat, joilla oli diagnosoitu FIP eläinlääketieteellisessä opetussairaalassa 16 vuoden aikana, tunnistettiin. Sairastuneiden kissojen rotua, sukupuolta ja lisääntymistilaa verrattiin yleiseen kissapopulaatioon ja sekarotuisiin kissoihin, jotka arvioitiin samana ajanjaksona. Aiempien tutkimusten tapaan sukupuolisesti ehjillä kissoilla ja puhdasrotuisilla kissoilla oli huomattavasti suurempi todennäköisyys saada FIP-diagnoosi; uroksilla ja nuorilla kissoilla oli myös suurempi taudin esiintyvyys. Abessiinikissoilla, bengaleilla, birmakissoilla, himalajalaisilla, ragdoleilla ja rexeillä oli huomattavasti suurempi riski sairastua, kun taas burmalaisten, eksoottisten lyhytkarvaisten, manxien, persialaisten, venäjänsinisten ja siamilaiskissojen riski sairastua FIP:hen ei ollut suurentunut. Vaikka lisätekijät epäilemättä vaikuttavat FIP:n suhteelliseen esiintyvyyteen, tämä tutkimus antaa lisäohjeita, kun sairaiden puhdasrotuisten kissojen eroja priorisoidaan.

**Tulos**

Kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen esiintyvyys tietyillä kissaroduilla\*.

**Esimerkki 1.5039**

Ihmisen bocavirus (HBoV) tunnistettiin toiseksi ihmisen parvovirukseksi, jolla on patogeeninen potentiaali, vuonna 2005 tuntemattomasta etiologiasta johtuvasta virusperäisestä hengitystieinfektiosta kärsivien lasten hengitystietulehduksista otetuissa näytteissä. Ensimmäisen kuvauksen jälkeen on tehty lukuisia kliinisiä tutkimuksia, joissa on käsitelty HBoV:n havaitsemisen kliinistä merkitystä ja viruksen molekyylibiologiaa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto HBoV-tutkimuksen tähänastisista tärkeimmistä vaiheista ja käsitellään avoimia kysymyksiä, joihin on vastattava tulevaisuudessa, jotta voidaan paremmin ymmärtää soluviljelyssä vaikeasti kasvatettavan viruksen roolia, jonka epäillään olevan patogeeni, vaikka se ei ole vielä täyttänyt Kochin postulaatteja.

**Tulos**

Ihmisen bocavirus: Bocabocus: tähän mennessä saadut kokemukset

**Esimerkki 1.5040**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on uusi maailmanlaajuinen epidemia, jonka alkuperää ei vielä äskettäin tunnettu. Tämän epidemian arvaamaton luonne saa ihmiset haluamaan vastauksia joihinkin tärkeisiin kysymyksiin siitä, mitä he voivat tehdä suojellakseen itseään. Tässä tutkimuksessa selvitetään ihmisten tietämystä ja itse raportoituja käyttäytymisen muutoksia epidemian vuoksi. Vastaajat valittiin seitsemästä tärkeimmästä ammattiryhmästä suuressa keskikaupungissa Wuhanissa. Vaikka suurin osa vastaajista tiesi SARSista, 8,4 prosenttia vastaajista ei tiennyt siitä mitään. Tietämys oli vähäisintä maanviljelijöiden keskuudessa, jotka olivat tulleet kaupunkiin tilapäistä työtä tekemään. Useimmat vastaajat ryhtyivät toimenpiteisiin välttääkseen SARS-tartunnan, ja yleisimmin he pyrkivät parantamaan sisäilman ilmanvaihtoa, desinfioimaan sisäympäristön ja lisäämään käsienpesutiheyttä. Käsienpesutiheyden lisääntyminen omien ilmoitusten mukaan oli merkittävää; seitsemästä ammattiryhmästä käsien pesutiheyden lisääntyminen oli kuitenkin johdonmukaisesti yleisempää kaupallisten palvelujen työntekijöiden, opiskelijoiden ja maanviljelijöiden keskuudessa. Vaikka näyttääkin siltä, että mahdolliset epidemian aiheuttamat pelot johtivat näihin muutoksiin, edelleen noin kolmannes vastaajista ei pese käsiään niin usein kuin toivottaisiin. Haasteena on myös suunnitella strategioita, joilla haluttu käsienpesutiheys voidaan säilyttää niiden keskuudessa, jotka ovat muuttaneet tapojaan.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän epidemia ja ihmisten terveyskäyttäytymisen muutos Kiinassa.

**Esimerkki 1.5041**

Epidemioiden simulointi metapopulaatioissa on haastavaa, koska siihen on sisällytettävä suuret demografiset ja maantieteelliset mittakaavat. Perinteiset epidemiologiset mallit yksinkertaistavat todellisuutta jättämällä huomiotta sekä populaatioiden alueellisen jakautumisen että mahdolliset populaatioiden sisäiset heterogeenisyydet, kun taas uudemmilla yksilöpohjaiseen mallinnukseen (IBM) perustuvilla ratkaisuilla voidaan saavuttaa suuri tarkkuus, mutta niiden laskenta ja analysointi on kallista. Esittelemme tässä omaperäisen vaihtoehdon näille kahdelle lähestymistavalle, joka perustuu uudenlaiseen hybridimallinnuskehykseen ja joka ilmentää epidemioiden monitasoista tarkastelua. Malli perustuu kahden mallinnusparadigman tekniseen yhdistämiseen: System Dynamics (SD) ja Individual-Based Modeling. Siinä on SD-mallilla toteutettu paikallisten taudinpurkausten aggregoitu esitys ja samalla IBM-mallilla simuloitu populaatioiden välisen leviämisen spatiaalisesti eksplisiittinen simulointi. Esittelemme ensin tämän deterministisen mallin suunnittelun, osoitamme, että sillä voidaan jäljitellä todellisten uusiutuvien epidemioiden dynamiikkaa, ja päättelemme useiden alueellisten tekijöiden herkkyydestä, jotka puuttuvat lokeromalleista, että on tärkeää, että laajamittaiset epidemiologiset prosessit on kuvattu eksplisiittisesti disaggregoidun metapopulaation sisällä. Keskusteltuamme simulaatioajoista saatujen tulosten vaikutuksista ja tämän mallin sovellettavuudesta toteamme, että SD-IB-hybridimalli voi olla mielenkiintoinen valinta epidemioiden esittämiseksi spatiaalisesti eksplisiittisellä tavalla ilman, että välttämättä otetaan huomioon yksilöllisiä heterogeenisuuksia, ja siksi sitä voidaan pitää arvokkaana vaihtoehtona yksinkertaisille lokeromalleille, jotka kärsivät hyvin sekoittuneisuusoletuksen haitallisista vaikutuksista.

**Tulos**

Metapopulaatioiden topologian vaikutus epidemioiden uusiutumiseen uuden monitasoisen hybridimallinnusmenetelmän avulla.

**Esimerkki 1.5042**

Tässä tutkimuksessa tuotetaan korkearesoluutioinen rintama-aluetiheys (FAD) -kartta, joka kuvaa Hongkongin kaupunkialueen pinnan karheutta, käyttäen kartoitusmenetelmää, jossa otetaan huomioon tiivis kaupunkimorfologia ja alueen tuulisuus. Hongkongin MM5/CALMET-mallilla simuloituja tuulitietoja käyttäen lasketaan FAD-kartta kolmelle kaupunkivyöhykkeelle: koroke (0-15 m), rakennus (15-60 m) ja kaupunkikatos (0-60 m). Tuulitunnelitestien tietoja käytetään korreloimaan näiden kolmen vyöhykkeen FAD-ymmärrystä. Ruudukkoherkkyystesti osoittaa, että 200 m × 200 m on kohtuullinen resoluutio FAD-kartalle; testi osoittaa myös, että alempi kaupunkivyöhyke podium antaa parhaan korrelaation kokeellisten tietojen kanssa. Tutkimuksessa todetaan lisäksi, että yksinkertaisempaa kaksiulotteista maanpeitesuhdetta (GCR), joka on helposti saatavilla suunnittelupiirissä, voidaan käyttää ennustamaan alueen keskimääräistä jalankulkijoiden tasoista kaupunki-ilmanvaihtoa. Kun suunnittelijat työskentelevät oman GIS-tiiminsä kanssa käyttäen saatavilla olevia tietoja, se antaa heille keinon ymmärtää kaupungin kaupunki-ilmanvaihtoa, jotta he voivat tehdä päätöksiä, jotka liittyvät ilmareitteihin, kaupunkien läpäisevyyteen ja alueen huokoisuuteen.

**Tulos**

Tuuliympäristön parantaminen tiheästi asutuissa kaupungeissa ymmärtämällä kaupunkien morfologiaa ja pinnan karheutta: Tutkimus Hongkongissa

**Esimerkki 1.5043**

Virukset eroavat toisistaan huomattavasti isäntäorganismeihin kohdistuvan spesifisyytensä suhteen. Tässä tutkimuksessa testataan, kuinka hyvin virukset ovat sopeutuneet yleiseen sekvenssiin isäntäorganismejaan kohtaan. Kokosimme edustavan aineiston viruksista, jotka infektoivat isäntiä bakteereista ihmisiin. Tarkastelemme niiden aminohappojen ja koodonien käyttöä ja vertailemme niitä virusten ja niiden isäntien välillä. Osoitamme, että bakteeritartunnan saaneet virukset ovat sopeutuneet voimakkaasti tiettyihin isäntiinsä, mutta että ne eroavat muista, toisiinsa liittymättömistä bakteeri-isänteistä. Ihmisiin tarttuvat virukset, mutta eivät muihin nisäkkäisiin tai lintuihin tarttuvat virukset, muistuttavat vahvasti useimpia nisäkkäiden ja lintujen isäntiä sekä aminohappojen että koodonien mieltymysten osalta. Ihmisiin tai muihin nisäkkäisiin tarttuvien virusten ryhmissä viruksen proteiinien sopeutuminen isännän koodonikäytäntöihin on korkeimmalla havaitulla tasolla niissä proteiineissa, jotka esiintyvät runsaasti virionissa. Sen sijaan proteiinit, joiden tiedetään osallistuvan isäntäkohtaiseen tunnistamiseen, eivät välttämättä sopeudu isäntäkohtaisesti. Keskustellaan vaikutuksista viruksen infektiivisyyden mahdollisuuksiin.

**Tulos**

Viruksen sopeutuminen isäntään: proteomipohjainen analyysi kodonien käytöstä ja aminohappojen mieltymyksistä.

**Esimerkki 1.5044**

Loiset ovat yleinen ripulin aiheuttaja koirilla ja kissoilla, ja siksi niiden esiintyvyyden määrittäminen on tärkeää ennaltaehkäisy- ja valvontatoimenpiteiden laatimiseksi. Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa tutkittiin ulostetestitietoja 1111 koiralta ja 203 kissalta, joilla oli ripuli ja jotka toimitettiin diagnostiseen laboratorioon Medellinin kaupungissa tammikuun ja toukokuun 2018 välisenä aikana. Loisten havaitseminen suoritettiin suorilla preparaateilla ja yksinkertaisilla flotaatiomenetelmillä. Loiseläimiä havaittiin 464 (41,7 %) koiran ja 96 (47,3 %) kissan ulosteessa. Koirilla havaitut loiset olivat vähenevässä esiintymisjärjestyksessä: Giardia intestinalis (13 %), ancylostomidit (12,6 %), Entamoeba spp. (6,1 %), kokkidien ookystat (5,8 %), Toxocara spp. (5,6 %) ja Dipylidium caninum (1,3 %). Kissoilla esiintyvyys oli: (8,9 %), Entamoeba spp. (7,9 %), ancylostomids (6,4 %), Toxocara spp. (2,5 %) ja Dipylidium caninum (2 %). Ikä, mutta ei sukupuoli, oli altistava tekijä, sillä pennuilla ja kissanpennuilla oli huomattavasti korkeampi tartuntaluku kuin vanhemmilla ikäluokilla. Suurin osa Giardia intestinalis -positiivisista tapauksista esiintyi pennuilla (109/145, 75,2 %) ja kissanpennuilla (19/36, 52,8 %), joten tämä loinen oli yleisin ripulitautia sairastavien eläinten keskuudessa. Aikuisten koirien 117 positiivisesta infektiosta 56 tapauksessa (47,9 %) oli ancylostomids-loinen, joka oli yleisin loinen tässä ikäryhmässä. Yhteenvetona voidaan todeta, että vaikka nämä tulokset eivät merkitse syy-seuraussuhdetta, ne ovat arvio siitä, minkä tyyppiset loiset saattavat yleisimmin liittyä koirien ja kissojen ripuliin. Tässä käytettyjen perinteisten menetelmien alhaisempi diagnostinen herkkyys verrattuna nykyaikaisempiin tekniikoihin, kuten ulosteen flotaatioon sentrifugoinnin ja PCR:n avulla, on saattanut aliarvioida todellisen esiintyvyyden ja vähentää samanaikaisten infektioiden havaitsemista. Tulevissa tutkimuksissa olisi pyrittävä diagnostisiin paneeleihin, joilla voidaan seuloa myös muita suolistopatogeeneja, myös bakteeri- ja virustekijöitä.

**Tulos**

Giardia on yleisin loisinfektio koirilla ja kissoilla, joilla on ripuli Medellínin kaupungissa, Kolumbiassa.

**Esimerkki 1.5045**

Taustaa: Se on potentiaalinen kohde koronavirusinfektion hoidossa. Menetelmä/päälöydökset: Jotta proteaasin substraattispesifisyys ymmärrettäisiin perusteellisesti, luotiin 19|8 muunnoksen substraattikirjasto suorittamalla kyllästysmutageneesi autokleavageettiselle sekvenssille P5-P3' -asemissa. Substraattisekvenssit asetettiin syaanisten ja keltaisten fluoresoivien proteiinien väliin, jotta pilkkoutumisnopeuksia voitiin seurata in vitro -fluoresenssiresonanssienergian siirrolla. Eri substraattisekvenssien suhteellinen pilkkoutumisnopeus korreloi eri rakenteellisten ominaisuuksien kanssa. P5- ja P3-asemat suosivat jäännöksiä, joilla on suuri b-arkin taipumus; P4 suosii pieniä hydrofobisia jäännöksiä; P2 suosii hydrofobisia jäännöksiä ilman b-haaraa. Gln on paras jäännös P1-asemassa, mutta havaittavaa pilkkoutumista voidaan havaita His- ja Met-korvauksilla. P1'-asento suosii pieniä jäännöksiä, kun taas P2'- ja P3'-asennoissa ei ole voimakasta mieltymystä jäännöksen korvaamiseen. Huomionarvoista on, että liuottimelle alttiit paikat, kuten P5-, P3- ja P3'-paikat, suosivat positiivisesti varautuneita jäännöksiä negatiivisesti varautuneiden jäännöksien sijaan, mikä viittaa siihen, että sähköstaattisilla vuorovaikutuksilla voi olla merkitystä katalyysissä. Superaktiivisen substraatin, jossa yhdistettiin P5- ja P1-asemien suosikkijäämät, aktiivisuus oli 2,8-kertainen villityyppiseen sekvenssiin verrattuna. Päätelmät/merkitys: Tuloksemme osoittivat vahvan rakenne-aktiivisuus-suhteen 3CL pro:n ja sen substraatin välillä. Tässä tutkimuksessa määritetty substraattispesifisyysprofiili voi tarjota tietoa peptidomimeettisten inhibiittorien rationaalista suunnittelua varten.

**Tulos**

SARS-CoV 3CL pro:n substraattispesifisyyden profilointi.

**Esimerkki 1.5046**

Uuden koronaviruksen (SARS-CoV-2) puhkeamisesta on tullut pandemia. Jotta tautia voitaisiin hallita tehokkaammin, on ratkaisevan tärkeää asettaa optimaalinen karanteeniaika, jotta noin 95 prosenttia oireilevista tapauksista voidaan eristää. Tällä hetkellä WHO:n asettama karanteeniaika on 14 päivää, mikä perustuu aiempiin raportteihin, joissa oli tutkittu pieniä määriä sairaalahoitoon joutuneita tapauksia (10 ja ~100 tapausta), mutta yli 80 prosenttia aikuisten ja 95 prosenttia lasten tapauksista ei tarvinnut jäädä sairaalahoitoon, joten niitä ei ollut otettu sairaalahoitoon. Tämän vuoksi kyseenalaistamme, onko nykyinen laskettu mediaani-inkubaatioaika edustava koko Covid-19-populaation kannalta ja onko nykyinen karanteeniaika optimaalinen. Kokosimme ja analysoimme potilastason tiedot vuoden 2015 laboratoriossa vahvistetuista Covid-19-tapauksista, joihin kuului 99 lasta 28 kiinalaisessa maakunnassa. Tämä kohortti edustaa Covid-19-taudin laajaa kirjoa, ja siihen kuuluu sekä sairaalahoitoon otettuja että sairaalahoitoon kuulumattomia tapauksia. Covid-19-tapausten itämisaika vaihteli vuoden 2015 tapausten välillä 0-33 päivään. Oireettomia tapauksia oli 6 (0,13 %), joista 4 oli naisia, joiden keski-ikä oli 25,5 vuotta, ja 2 miehiä, joiden keski-ikä oli 36 vuotta. Sekä mies- että naisaikuisten itämisaika oli samankaltainen (7 päivää) mutta huomattavasti lyhyempi kuin lapsitapausten (9 päivää) (P=0,02). Tähän kohorttiin kuului neljä tartuntasukupolvea, eikä tapausten inkubaatioajat sukupolvien välillä eronneet merkittävästi toisistaan, mikä viittaa siihen, että virus ei ole sopeutunut nopeasti ihmisiin. Mielenkiintoista on, että 233 tapauksen (11,6 %) itämisaika oli pidempi kuin WHO:n asettama karanteeniaika (14 päivää). Tietojen mallintaminen osoitti, että jos aikuiset pitävät ylimääräisen 4 päivän tai 7 päivän eristyksen (eli 18 tai 21 päivän karanteeniaika), 96,2 % tai 98,3 % oireilevista ihmisistä saadaan tehokkaammin karanteeniin. Lounas- ja illalliskutsujen välityksellä tarttuneet potilaat (eli ruoansulatuskanavan infektio . CC-BY-NC 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**

Onko 14 päivän karanteeniaika optimaalinen vuoden 2019 (COVID-19) koronavirustautien tehokkaan torjunnan kannalta?

**Esimerkki 1.5047**

Käyttäytymisrahoitustutkimukset osoittavat, että sijoittajien tunnelmat vaikuttavat sijoituspäätöksiin ja voivat siten vaikuttaa osakkeiden hinnoitteluun. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan, vaikuttiko vuosien 2014-2016 Ebola-epidemiaan liittyvien tapahtumien levittämien tietojen maantieteellinen läheisyys yhdistettynä voimakkaaseen mediakeskusteluun osakkeiden hintoihin Yhdysvalloissa. Havaitsemme, että Ebola-epidemiaan liittyvän tapahtuman vaikutus on voimakkain niiden yritysten osakkeissa, joiden toiminta on altistunut Länsi-Afrikan maille (West African countries, WAC) ja U.S.A:lle.USA:ssa sekä WAC-maissa ja USA:ssa sijaitseviin tapahtumiin. Tämä tulos viittaa siihen, että tieto Ebola-epidemiaan liittyvistä tapahtumista on merkityksellisempää yrityksille, jotka ovat maantieteellisesti lähempänä sekä Ebola-epidemiaan liittyvien tapahtumien syntypaikkaa että rahoitusmarkkinoita. Tulokset osoittavat myös, että vaikutus on voimakkaampi pienille ja epävakaammille osakkeille, tietyn toimialan osakkeille ja osakkeille, jotka ovat alttiina voimakkaalle mediajulkisuudelle. Tapahtumavaikutusta seuraa myös kohonnut koettu riski, eli implisiittinen volatiliteetti kasvaa Ebola-taudin puhkeamisen jälkeen.

**Tulos**

Osakekurssit ja tiedon maantieteellinen läheisyys: Ebola-epidemiaa koskevat todisteet ☆.

**Esimerkki 1.5048**

Tässä asiakirjassa muotoillaan suhteettoman politiikan näkökulma ja esitetään sen avulla neljä haastetta uudelle politiikan suunnittelulle. Ensinnäkin, toisin kuin uudessa politiikkasuunnitteluajattelussa, epäsuhtaisia politiikkavaihtoehtoja voidaan suunnitella järjestelmällisesti ja toisinaan panna onnistuneesti täytäntöön. Toiseksi, toisin kuin uudessa politiikkasuunnitteluajattelussa, on olemassa tietyt olosuhteet, joissa poliittiset päättäjät voivat pyrkiä kehittämään tehokkaita vastatoimia, jolloin kustannusnäkökohdat ovat vain toissijaisia, jos lainkaan (eli ylireagointi), tai kustannustietoisia vastatoimia, jolloin tehokkuusnäkökohdat ovat vain toissijaisia, jos lainkaan (eli alireagointi). Kolmanneksi, toisin kuin uudessa politiikkasuunnitteluajattelussa, suhteettomat toimintavaihtoehdot voidaan suunnitella muuhun tarkoitukseen kuin täytäntöönpanoon (esim. käytettäväksi signaalivälineinä tai kontekstin määrittäjinä). Neljänneksi, toisin kuin uudessa politiikkasuunnitteluajattelussa, on olemassa tiettyjä olosuhteita, joissa politiikan emotionaalinen ulottuvuus voi olla yhtä tärkeä tai jopa tärkeämpi kuin sisällöllinen ulottuvuus. Kirjoituksessa todetaan, että toistaiseksi uuden politiikan suunnittelua koskevassa kirjallisuudessa ei ole vastattu suhteettoman politiikan näkökulman syntyyn, mutta vankka tutkimusohjelma odottaa niitä, jotka vastaavat tämän asiakirjan kehotukseen toimia.

**Tulos**

Esiin nousevan suhteettoman politiikan näkökulman vaikutukset uusiin politiikkasuunnittelututkimuksiin.

**Esimerkki 1.5049**

Hiiren hepatiittiviruskannan JHM (MHV-JHM) replikaasia koodaa kaksi päällekkäistä avointa lukukehystä, ORF1a ja ORF1b, jotka käännetään tuottamaan 750 kDa:n esiasteena olevaa polyproteiinia. Polyproteiinin ehdotetaan prosessoituvan virusproteinaasien toimesta toimivan replikaasikompleksin tuottamiseksi. Tähän mennessä on tunnistettu vain MHV-JHM:n aminoterminaaliset proteiinit p28 ja p72, joka prosessoidaan p65:ksi. Selvittääksemme tarkemmin MHV-JHM-replikaasin biogeneesiä kloonasimme ja ekspressoimme ORF1a:n viisi aluetta bakteereissa ja valmistimme kaniantiseerumia kutakin aluetta vastaan. Käyttämällä immuuniseerumeita radiomerkittyjen proteiinien immunoprecipitointiin MHV-JHM-infektoiduista soluista, totesimme, että MHV-JHM ORF1a prosessoidaan aluksi tuottamaan p28:a, p72:ta, p250:tä ja p150:tä. Pulse±chase-analyysi osoitti, että nämä välituotteet prosessoidaan edelleen tuottamaan p65:tä, p210:tä, p40:tä, p27:ää, MHV 3C:n kaltaista proteinaasia ja p15:tä. Oletettu replikaasikompleksi, joka koostuu p250:stä, p210:stä, p40:stä, p150:stä ja suuresta proteiinista (Ͼ300 kDa), saostuu NP-40:llä hajotetuista infektoiduista soluista, mikä osoittaa, että nämä proteiinit ovat läheisessä yhteydessä toisiinsa myös proteolyyttisen prosessoinnin jälkeen. Immunofluoresenssitutkimukset paljastivat ORF1a-proteiinien pistemäisen leimauksen infektoituneiden solujen perinukleaarisella alueella, mikä viittaa replikaasikompleksin assosioitumiseen kalvoon. Lisäksi MHV-JHM:n 3Cpro:n ja sitä ympäröivien hydrofobisten domeenien in vitro -transkriptio-/translaatiotutkimukset vahvistavat, että 3C-proteaasiaktiivisuus lisääntyy merkittävästi koiran mikrosomaalisten kalvojen läsnä ollessa. Kaiken kaikkiaan tuloksemme osoittavat, että MHV-JHM ORF1a -polyproteiini: (1) prosessoituu yli kymmeneksi proteiinivälituotteeksi ja -tuotteeksi, (2) vaatii kalvoja tehokkaaseen biogeneesiin ja (3) havaitaan erillisillä kalvoalueilla infektoituneiden solujen sytoplasmassa.

**Tulos**

Coronavirus MHV-JHM-polymeraasipolyproteiinin prosessointi: ORF1a:n 400 kilodaltonin pituisten esiasteiden ja proteolyyttisten tuotteiden tunnistaminen.

**Esimerkki 1.5050**

. Naudan monoklonaaliset vasta-aineet E. coli -bakteerin F5 (K99) pilusantigeeniä vastaan, tuotettu hiiren ja naudan hybridoomilla. Vet. Immunol. Immunopathol., 15: 223-237. Puhdistetulla K99 + enterotoksigeenisen E. coli -bakteerin (ETEC) pilusantigeenillä immunisoitujen vasikoiden imusolmukesolut fuusioitiin hiiren nweloomasolujen (NSO) ja ei-lg:tä tuottavien hiiri/vasikka-hybridoomien tai naudan Ig:tä tuottavan hiiri/vasikka/vasikka-sekundaarihybridooman kanssa. Kussakin tapauksessa saatiin linjat, jotka erittivät ELISA-testissä K99-pilusantigeenille spesifistä naudan monoklonaalista IgG I:tä. Nämä kaksi linjaa, jotka on saatu ksenohybridoomien fuusiokumppaneista, ovat erittäneet K99-naudan monoklonaalista vasta-ainetta yli vuoden ajan jatkuvassa passivoinnissa. Mikään vasta-aineista ei reagoinut ristiin muiden pilustyyppien kanssa, mukaan lukien K88, CFAI, CFAII, 987P tai CP; ne kaikki estivät hevosen RBC:n (jolla on K99-reseptori) agglutinaation K99-antigeenin läsnä ollessa; ne osoittivat positiivista fluoresenssia K99-ETEC:n epäsuorassa sitoutumisessa ja estivät K99-ETEC:n tarttumisen porsaiden enterosyytteihin. Näillä vasta-aineilla on mahdollista profylaktista ja terapeuttista käyttöä ripulin valvonnassa ja hoidossa.

**Tulos**

NAUDAN MONOKLONAALISET VASTA-AINEET E. COLI -BAKTEERIN F5 (K99) PILUS -ANTIGEENILLE, JOTA TUOTTAA HIIREN/NAUTOJEN HYBRI DOMAS-ELÄINLAJI

**Esimerkki 1.5051**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen nukleokapsidiproteiini (SARS-CoV N) on yksi SARS-rokotteen tärkeimmistä kohteista, koska se on erittäin voimakas immuunivasteen laukaiseva. Tässä tutkimuksessa tunnistimme bioinformatiikan analyysin avulla SARS-CoV N-proteiinin uuden HLA-A\*0201-rajoitteisen epitoopin N220 (LALLLLDRL). N-proteiinin N220-peptidillä on korkea sitoutumisaffiniteetti ihmisen MHC-luokan I:een T2-soluissa, ja se kykenee aktivoimaan sytotoksisia T-soluja ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisissa soluissa (PBMC). N220-peptidisekvenssin käyttöä yhden ketjun trimeerin (SCT) menetelmällä mahdollisen DNA-rokotekandidaatin tuottamiseksi tutkittiin HLA-A2.1K b -siirtogeenisillä hiirillä. Sytotoksisuusmääritys osoitti selvästi, että rokotetuista eläimistä saadut T-solut kykenivät tappamaan N-proteiinia ilmentävät solut 86 prosentin sytotoksisuustasolla, kun efektorisolujen ja kohdesolujen suhde oli 81:1 viikon kuluttua viimeisestä rokotuksesta, mikä on huomattavasti korkeampi kuin muiden aiemmin kuvattujen N-proteiinipeptidien. Tässä tutkimuksessa paljastettu uusi immunogeeninen N-proteiinipeptidi tarjoaa arvokasta tietoa terapeuttisen SARS-rokotteen suunnittelua varten.

**Tulos**

T-soluvasteen indusoiminen uutta HLA-A\*0201-epitooppia koodaavalla DNA-rokotteella vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen epitooppia vastaan.

**Esimerkki 1.5052**

Taustaa: Molekyylimääritykset influenssa A:n, influenssa B:n ja RSV:n diagnosoimiseksi lyhyellä läpimenoajalla (TAT) ovat kliinisesti erittäin tärkeitä. Lisäksi virusten ja epätyypillisten taudinaiheuttajien suuren joukon nopea ja tarkka diagnosointi voi olla ratkaisevan tärkeää immuunipuutteisilla potilailla. Tavoitteet: Ensinnäkin arvioida Simplexa™ Direct -määritysjärjestelmän suorituskykyä verrattuna suoriin fluoresoiviin vasta-aineisiin (DFA) ja räätälöityihin Taqman® Array Card (TAC) -testeihin RSV:n, influenssa A:n ja influenssa B:n varalta immuunipuutteisilla potilailla. Toiseksi arvioidaan erilaisia algoritmeja hengitystiepatogeenien osoittamiseksi kustannusten, läpimenoajan (TAT) ja diagnostisen tuoton kannalta. Tutkimusasetelma: Keräsimme 125 nenänielun pyyhkäisynäytettä (NTS) ja 25 BAL-näytettä oireilevilta immuunipuutteisilta potilailta. Näytteille, joiden Simplexa™- ja TAC-tulokset olivat ristiriidassa, tehtiin verifiointitesti. TAC-määritys perustuu singleplex RT-PCR:ään, joka kohdistuu 24 virukseen, 8 bakteeriin ja 2 sieneen samanaikaisesti. Tulokset: DFA-testauksen yleinen herkkyys oli merkittävästi alhaisempi kuin kahden molekyylimenetelmän (p < 0,05). Simplexa™-testauksen suorituskykyominaisuudet eivät eronneet merkittävästi TAC-testaukseen verrattuna (p > 0,1). Pelkästään BAL-näytteiden osalta Simplexa™-testauksen herkkyys ja spesifisyys oli 100 %. DFA-, Simplexa™- ja TAC-testauksessa yhteensä 6,7, 16 ja 18 prosenttia näytteistä oli positiivisia Flu A:n, Flu B:n tai RSV:n suhteen. Kun otetaan huomioon näiden taudinaiheuttajien lisäksi myös kaikki TAC-tulokset, menetelmällä tunnistettiin 93 näytettä, joissa oli yksi tai useampi hengitystiepatogeeni (62 %). TAC:lla todettiin 15,3 prosentin samanaikainen tartunta. Arvioidut kustannukset ja TAT olivat 8,2 euroa ja 2 tuntia DFA:n osalta, 31,8 euroa ja 1,5 tuntia Simplexa™:n osalta ja 55 euroa ja 3 tuntia TAC-testien osalta. Päätelmät: Simplexa™-testin suorittaminen 24 tuntia vuorokaudessa seitsemänä päivänä viikossa DFA:n sijasta parantaisi huomattavasti yleistä herkkyyttä ja tulokseen pääsemiseen kuluvaa aikaa, vaikkakin laboratoriossa syntyvien kustannusten ollessa korkeammat. TAC-testin suorittaminen lisäisi merkittävästi diagnostista tulosta ja samanaikaisten infektioiden havaitsemista.

**Tulos**

Suoran fluoresoivan vasta-aineen, Focus Diagnostics Simplexa™ Flu A/B & RSV ja moniparametrisen räätälöidyn hengitysteiden Taqman® array -kortin suorituskyvyn arviointi immuunipuutteisilla potilailla.

**Esimerkki 1.5053**

Maksa- ja munuaisvaurioiden ja viruskuorman välisen suhteen tutkimiseksi nefropatogeenisen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (NIBV) aiheuttaman infektion jälkeen kanojen alkioilla 120 spesifisistä patogeeneistä vapaata Leghorn-alkion kananmunaa jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään (infektoitunut ja kontrolli), ja jokaisessa ryhmässä oli kolme toistoa ja kussakin toistossa 20 munaa. Tartunnan saaneiden ja kontrolliryhmien munat altistettiin 0,2 ml:lle 10 5,5 ELD 50 NIBV:tä ja vastaavasti steriilille suolaliuokselle. Alkioikäisten kanojen plasma sekä maksa- ja munuaiskudokset kerättiin 1, 3 ja 5 päivää inokulaation jälkeen (dpi), maksan ja munuaisten toiminnalliset parametrit kvantifioitiin ja kudosten viruskuormitus määritettiin reaaliaikaisella PCR:llä. Tulokset osoittivat, että plasman kalium-, natrium-, kloori-, magnesium-, kalsium- ja fosforipitoisuudet olivat kohonneet. Tartunnan saaneen ryhmän plasman virtsahappo-, veren ureatyppi- ja kreatiniinipitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat kuin kontrolliryhmän 3 dpi:n kohdalla. Aspartaattiaminotransferaasin ja alaniiniaminotransferaasin pitoisuudet plasmassa olivat merkittävästi kohonneet tartunnan saaneessa ryhmässä. Kokonaisproteiini-, albumiini- ja globuliinipitoisuudet olivat infektoituneessa ryhmässä merkittävästi pienemmät kuin kontrolliryhmässä. Maksan ja munuaisten välinen viruskuormitus oli infektoituneessa ryhmässä korkeimmillaan 3 dpi:n kohdalla, jolloin munuaisten viruskuormitus oli merkittävästi suurempi kuin maksan. Tuloksemme osoittivat, että NIBV-infektio aiheutti maksa- ja munuaisvaurioita alkiokanaloissa, ja tulokset osoittivat myös, että maksa- ja munuaisvauriot liittyivät vahvasti kudosviruskuormaan NIBV-infektion jälkeen alkiokanaloissa.

**Tulos**

Maksan ja munuaisten vajaatoiminnan ja viruskuorman välinen suhde nefropatogeenisen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusinfektion jälkeen alkioikäisillä kanoilla.

**Esimerkki 1.5054**

teimme poikkileikkaustutkimuksen, johon osallistui 1295 perustutkinto-opiskelijaa Guangzhoussa, Kiinassa, jossa on paljon Afrikasta tulleita maahanmuuttajia (tekninen liite verkossa, http://wwwnc.cdc.gov/EID/article/22/1/15-0898-Techapp1.pdf). Tavoitteenamme oli mitata opiskelijoiden ennakoituja negatiivisia tunnereaktioita ja välttämistoimia (riippuvaiset muuttujat) mahdollisen EVD-taudin puhkeamisen yhteydessä (5). Rakensimme asteikot riippuvaisille ja riippumattomille muuttujille arvioidaksemme EVD:hen liittyviä käsityksiä: 1) väärät käsitykset/tietämys tartuntatavoista, 2) skenaariot EVD-taudin puhkeamisesta Guangzhoussa (mahdollisuudet, vakavuus, hallinta), 3) ennaltaehkäisevien toimenpiteiden ja itsesuojelun tehokkuus ja 4) EVD:stä selvinneiden julkinen leimautuminen. MLwiN 2.30 -ohjelmaa (Centre for Multilevel Modeling, University of Bristol, Bristol, UK) käytettiin monitasoisiin regressioanalyyseihin (tekninen liite verkossa). Analysoimme 1155 (89,2 %) opiskelijan tiedot, jotka olivat kuulleet EVD:stä. Guangzhoussa havaittujen 2-3 EVD-tapausten esimerkkiin 31,0 % osoitti > 4 tyyppiä ennakoituja negatiivisia tunteita (esim. pelko, paniikki, huoli); 59,5 % osoitti > 3 tyyppiä ennakoitua tarpeetonta välttämistä. Useimmat (80,0 %) ilmoittivat > 1 virheellisen käsityksen tartuntatavasta (esim. uskoivat, että tartunta leviää pisara- tai vesivälitteisesti), mutta tiesivät, että suora kosketus tartunnan saaneen henkilön ruumiiseen (69,0 %) ja ruumiin nesteisiin (81,4 %) voi johtaa tartuntaan, ja pitivät EVD-tautia kuolemaan johtavana (85,6 %) ja erittäin tarttuvana (81,6 %). Noin puolet vastaajista uskoi, että tehokasta hoitoa ei ole saatavilla (51,9 %) ja rokotetta ei ole saatavilla (59,1 %). 22,2 % vastaajista odotti EVD-taudin puhkeamista afrikkalaisten keskuudessa Guangzhoussa (seuraavien 12 kuukauden aikana). Monet opiskelijat arvelivat, että jos Guangzhoussa puhkeaisi pieni EVD-epidemia, sillä olisi vakavia seurauksia, ja uskoivat, että taudinpurkauksessa olisi paljon kuolemantapauksia (70,5 %), että EVD olisi erittäin tarttuva (65,4 %), että taudinpurkaus olisi pitkäkestoinen (47,5 %) ja että tartunnan saaneiden henkilöiden määrä olisi suuri (

**Tulos**

Opiskelijoiden odotetut kielteiset reaktiot mahdolliseen Ebola-viruksen puhkeamiseen, Guangzhou, Kiina

**Esimerkki 1.5055**

Taustat: Wuhanissa, Kiinan suurkaupungissa, joulukuussa 2019, ja sen jälkeen se on saavuttanut muita Kiinan maakuntia/alueita ja maita. Esitämme arvioita 2019-nCoV:n peruslisääntymisluvusta, R0, taudinpurkauksen alkuvaiheessa. Ottaen huomioon tautien ilmoittamistiheyden vaihtelun vaikutuksen mallinsimme 2019-nCoV-tapausten aikasarjan epidemian käyrän Manner-Kiinassa 10. tammikuuta - 24. tammikuuta 2020 eksponentiaalisen kasvun avulla. Arvioidun sisäisen kasvunopeuden (γ) avulla arvioimme R0:n käyttämällä kahden muun tunnetun koronavirustaudin, MERS:n ja SARS:n, sarjavälejä (SI) todellisen tuntemattoman SI:n approksimaatioina. Varhaisen taudinpurkauksen tiedot noudattavat suurelta osin eksponentiaalista kasvua. Arvioimme, että keskimääräinen R0 vaihtelee 2,24:stä (95 %CI: 1,96-2,55) 3,58:aan (95 %CI: 2,89-4,39), mikä liittyy 8-kertaiseen ja 2-kertaiseen ilmoitusmäärän kasvuun. Osoitimme, että muutokset raportointitiheydessä vaikuttavat merkittävästi R0-arvioon.

**Tulos**

Alustava arvio uuden koronaviruksen (2019-nCoV) peruslisääntymismäärästä Kiinassa vuosina 2019-2020: Tietoihin perustuva analyysi taudinpurkauksen alkuvaiheessa.

**Esimerkki 1.5056**

Kansallinen näyttöön perustuva ohjeisto hoitoon liittyvien infektioiden ehkäisemiseksi Englannin kansallisen terveyspalvelun (NHS) sairaaloissa oli terveysministeriön tilaama, ja sitä kehitti vuosina 1998-2000 sairaanhoitajien johtama moniammatillinen tutkijoista ja erikoislääkäreistä koostuva ryhmä. Laajan kuulemisen jälkeen ne julkaistiin tammikuussa 2001. 1 Näissä ohjeissa kuvataan varotoimia, joita terveydenhuollon työntekijöiden olisi toteutettava kolmella alalla: hoitoon liittyvien infektioiden ehkäisemisen vakioperiaatteet, joihin kuuluvat sairaalaympäristön hygienia, käsihygienia, henkilökohtaisten suojavarusteiden käyttö sekä terävien instrumenttien turvallinen käyttö ja hävittäminen; lyhytaikaiseen pysyvään virtsaputkikatetrin käyttöön liittyvien infektioiden ehkäiseminen; ja keskuslaskimokatetreihin liittyvien infektioiden ehkäiseminen. Näihin ohjeisiin liittyvä näyttö määritettiin useiden kokeellisten ja ei-kokeellisten tutkimusten järjestelmällisillä katsauksilla ja asiantuntijalausunnoilla, jotka ilmenevät järjestelmällisesti määritellyistä ammatillisista, kansallisista ja kansainvälisistä ohjeista, jotka arvioitiin virallisesti validoidulla arviointiprosessilla. Vuonna 2003 kehitimme täydentäviä kansallisia ohjeita hoitoon liittyvien infektioiden ehkäisemiseksi perusterveydenhuollossa ja lähihoidossa National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care -yksikön (National Institute for Health and Clinical Excellence) toimeksiannosta. 2 Näyttöön perustuvien ohjeiden keskeinen piirre on, että niitä tarkistetaan ajoissa, jotta voidaan tunnistaa ja arvioida uutta tutkimusnäyttöä ja teknologista kehitystä, ja jos ne osoittautuvat tehokkaiksi hoitoon liittyvien infektioiden ehkäisyssä, ne voidaan sisällyttää muutettuihin ohjeisiin. Näyttöpohjan ja suuntaviivojen suositusten säännöllinen päivittäminen on olennaisen tärkeää niiden pätevyyden ja auktoriteetin säilyttämiseksi. Tämän vuoksi DH tilasi katsauksen viimeisimpien järjestelmällisten katsausten jälkeen julkaistusta uudesta näytöstä. Olemme nyt päivittäneet infektioiden ehkäisy- ja valvontasuositusten laatimiseen käytettävän tietopohjan. Päivitetyn näytön kriittinen arviointi osoitti, että alkuperäiset, vuonna 2001 julkaistut eeppiset ohjeet ovat edelleen vankat, merkitykselliset ja asianmukaiset, mutta niihin on tehtävä mukautuksia.

**Tulos**

epic2: Kansalliset näyttöön perustuvat ohjeet hoitoon liittyvien infektioiden ehkäisemiseksi NHS-sairaaloissa Englannissa 1 Johdanto 1.1 Suuntaviivojen kehittämisryhmä

**Esimerkki 1.5057**

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 on johdettu kreikan kielen sanoista "vaihtoehto" -para ja "lima" -myxo. 2. Synkyyti Synkyyti (pl. syncytia) tarkoittaa monitumaisia soluja, jotka voivat syntyä monitumallisten solujen fuusioista. Termi on johdettu kreikan sanoista "yhdessä"-syn ja "laatikko (solu)"-kytos.

**Tulos**

Ihmisen patogeenisten virusten molekyylivirologia

**Esimerkki 1.5058**

Yhtenäiset polymeeriset nanohiukkaset, joilla on erilaisia morfologioita ja jotka ovat koronavirusryhmään kuuluvien virusten kaltaisia ulkonevia koronoita, on muodostettu polymerisoituvien makromolekyyliketjujen itseorganisoitumalla styreenin (St), akryylinitriilin (AN) ja poly(etyleeniglykoli)monometoksimonometrinaakrylaatin (PEGm) dispersiojärjestelmässä polaarisessa liuottimessa (vesi/etanoli). Veden koostumuksen lisääminen vähensi AN-yksiköiden kiteytymisastetta, mikä johti nanohiukkasten morfologian vaihteluun, kuten hiukkaskoon kasvuun, pienempään projektiokokoon, suurempaan projektiolukuun ja pienempään projektioiden väliseen etäisyyteen. Ero projektiomorfologiassa vaikutti voimakkaasti dispergoituvuuteen veteen. q q.

**Tulos**

Yhden askeleen nanomorfologinen ohjaus itseorganisoituviin projektiokoronoihin yhtenäisissä polymeerisissä nanohiukkasissa \*

**Esimerkki 1.5059**

Taustaa: SARSin (Severe Acute Respiratory Syndrome) pitkäaikaiset haittavaikutukset tunnetaan huonosti. Menetelmät: Unen fysiologiaa, somaattisia oireita ja mielialaoireita verrattiin 22:n torontolaisen koehenkilön, joista 21 oli terveydenhuollon työntekijöitä (19 naista, 3 miestä, keski-ikä 46,29 vuotta +/-11,02), jotka eivät kyenneet palaamaan entiseen ammattiinsa (keskimäärin 19,8 kuukautta, vaihteluväli 13-36 kuukautta SARSin jälkeen), ja 7:n terveen naispuolisen koehenkilön oireisiin. Koska nämä SARSin jälkeiset potilaat muistuttivat kliinisesti fibromyalgiaoireyhtymää (FMS) sairastavia potilaita, heitä verrattiin 21:een lääkkeettömään naispotilaaseen (keski-ikä 42,4 +/-11,8 vuotta), jotka täyttivät fibromyalgian kriteerit. Tulokset: Krooniselle post-SARS:lle on ominaista jatkuva väsymys, diffuusi myalgia, heikkous, masennus ja levoton uni, johon liittyy REM-uniin liittyviä apneoita/hypopneoita, kohonnut unen EEG:n syklinen vuorottelukuvio ja alfa-EEG:n unihäiriö. SARS-potilailla oli ennen ja jälkeen unta esiintyvää väsymystä ja unen jälkeistä uneliaisuutta, jotka olivat samanlaisia kuin FMS-potilaiden oireet ja samanlaisia kuin kroonista väsymysoireyhtymää sairastavien potilaiden oireet. Sekä SARS:n jälkeisessä että FMS-ryhmässä oli unen epävakautta, mikä ilmeni korkeasta unen EEG:n syklisen vuorottelukuvion nopeudesta. SARSin jälkeisessä ryhmässä alfa-EEG-unen poikkeavuus oli alhaisempi kuin FMS-potilailla. SARS:n jälkeisessä ryhmässä raportoitiin myös vähemmän tuki- ja liikuntaelinten kipuoireita ennen ja jälkeen unen. Johtopäätökset: Kroonisen post-SARS:n kliiniset ja uneen liittyvät piirteet muodostavat kroonisen väsymyksen, kivun, heikkouden, masennuksen ja unihäiriöiden oireyhtymän, joka on päällekkäinen FMS:n ja kroonisen väsymysoireyhtymän kliinisten ja uneen liittyvien piirteiden kanssa.

**Tulos**

Krooninen laajalle levinnyt tuki- ja liikuntaelinten kipu, väsymys, masennus ja unihäiriöt kroonisessa SARS-oireyhtymän jälkeisessä oireyhtymässä; tapauskohtaisesti kontrolloitu tutkimus.

**Esimerkki 1.5060**

Ihmisen C-tyypin rinovirus on äskettäin löydetty laji, joka on joissakin tapauksissa yhdistetty epätavallisen vakaviin hengitystieinfektioihin. Tähän uuteen ihmisen rinovirukseen liittyvien sairauksien tarkkaa tyyppiä on kuitenkin vielä tutkittava. Tässä raportissa käytimme mukautettuja reaaliaikaisia PCR-määrityksiä seuloaksemme erilaisia kliinisiä näytteitä, jotka kerättiin 14 kuukauden ikäiseltä pojalta, jolla oli akuutti alempien hengitysteiden sairaus, johon liittyi vakava sydänpussitulehdus. RT-PCR tunnisti picornaviruksen RNA:ta bronkoalveolaarisesta huuhtelunäytteestä (BAL), sydänpussinesteestä, plasmasta ja ulosteista. Tämä tuki levinnyttä virusinfektiota, joka ulottui sydänpussitilaan. Suoraan BAL-näytteestä tehty 5 UTR- ja VP1-sekvenssianalyysi mahdollisti viruksen genotyypityksen ihmisen rinovirukseksi C. Tämä havainto korostaa mukautettujen diagnostisten välineiden tarvetta ja sitä, että uusi rinoviruslaji C voi aiheuttaa komplikaatioita, myös sydänpussitulehdusta.

**Tulos**

Keuhkokuume ja sydänpussitulehdus lapsella, jolla oli HRV-C-infektio: Tapausselostus

**Esimerkki 1.5061**

Verkottuneiden yksilöiden populaatioissa leviävien epidemioiden tutkimuksessa on viime aikoina tapahtunut paljon merkittävää edistystä. Yhteistä monille aiemmille tutkimuksille on kuitenkin se, että kussakin yksittäisessä epidemian leviämisjaksossa on vain yksi tartunnan saaneiden tiheyden huippu. Eri kaupungeista eri puolilta maailmaa saadut todelliset tiedot viittaavat siihen, että tartuntatiheyden yhden ainoan suuren huipun lisäksi on olemassa rajallinen todennäköisyys, että kuvio muodostuu kahdesta (tai useammasta) huipusta. Osoitamme, että tällainen jälkimmäinen piirre on ominaista monikerroksiselle vuorovaikutusverkostolle, ja paljastamme, että kahden huipun kuvio voi johtua erilaisista aikaviiveistä, joilla epidemia leviää kahden kerroksen välillä. Lisäksi osoitamme, että olennainen osatekijä on heikko kytkentäehto itse kerrosten välillä, kun taas erilaiset astejakaumat kahdessa kerroksessa ovat myös hyödyllisiä. Lisäksi kehitetään reunapohjainen teoria, joka selittää täysin kaikki numeeriset tulokset. Löydöksillämme voi siis olla merkitystä epidemioiden sekundääristen katastrofien suojaamisessa, jotka ovat varmasti epätoivottuja tosielämässä.

**Tulos**

Epidemian leviämisen monikerroksisissa verkoissa useiden huippujen mallit

**Esimerkki 1.5062**

Ilman kautta tarttuvien infektioiden ehkäiseminen päivystysosastoilla on erittäin tärkeä asia. Tässä tutkimuksessa tutkittiin arkkitehtonisten ominaisuuksien vaikutusta ilmassa leviävien taudinaiheuttajien leviämiseen hätäosastoilla CFD-simulointityökalun (computational fluid dynamics) avulla. Tutkimuksessa käytettiin kolmea arkkitehtonista piirrettä tärkeimpinä muuttujina: lisääntynyt ilmanvaihtonopeus, tulo- ja poistoilmahajottimien sijainnit ja sänkyjen väliset väliseinät. Tehokkaimmaksi menetelmäksi taudinaiheuttajien leviämisen estämiseksi ja taudinaiheuttajien pitoisuuksien vähentämiseksi todettiin ilmanvaihtonopeuden lisääminen. Sänkyjen välisten väliseinien asentaminen ja ilmanvaihtojärjestelmän tulo- ja poistoilman diffuusorin asennon muuttaminen vaikuttivat vain vähän ilman mukana kulkeutuvien taudinaiheuttajien pitoisuuksien vähentämiseen.

**Tulos**

Tapaustutkimus ilman kautta tarttuvien taudinaiheuttajien leviämismalleista päivystysosastoilla, joissa on erilaiset ilmanvaihto- ja väliseinäolosuhteet.

**Esimerkki 1.5063**

SARS-rokotteen ennaltaehkäisevän rokotteen kehittämisen toteutettavuutta arvioitiin vertailemalla immuunivasteet, jotka saatiin aikaan immunisoimalla hiiriä eri reittejä käyttäen eri adjuvanttien kanssa formuloidulla rekombinantilla SARS-piikkiglykoproteiinilla (S-proteiinilla). Sekä nuorilla että iäkkäillä hiirillä intranasaalinen Protollin-formuloitu S-proteiinirokote sai seerumissa aikaan korkeat antigeenispesifisen IgG:n pitoisuudet, jotka olivat verrattavissa lihaksensisäisen Alum-adsorboidun S-proteiinirokotteen aikaansaamiin pitoisuuksiin. Seerumin vasta-aineet osoittautuivat virusta neutralisoiviksi. Nuorten hiirten intranasaalinen immunisointi Protollin-formuloidulla rokotteella sai aikaan merkittäviä määriä antigeenispesifistä IgA:ta keuhkoissa, toisin kuin lihaksensisäisellä rokotteella immunisoidut hiiret, joissa ei havaittu antigeenispesifistä IgA:ta keuhkoissa. Iäkkäiden hiirten elävän viruksen aiheuttaman haasteen jälkeen intranasaalisesti immunisoitujen hiirten keuhkoissa ei havaittu virusta, toisin kuin lihaksensisäisesti immunisoitujen hiirten keuhkoissa, joiden keuhkovirustitterit olivat verrattavissa kontrollihiirillä havaittuihin.

**Tulos**

Intranasaalinen Protollin-formuloitu rekombinanttinen SARS S-proteiini saa aikaan hengitystie- ja seerumin neutraloivia vasta-aineita ja suojaa hiirillä.

**Esimerkki 1.5064**

Eläviä PRRSV-rokotteita käytetään laajalti sikatalouskäytännössä, eikä niitä yleensä ole adjuvantoitu. Turvallisuusnäkökohtien vuoksi olisi hyödyllistä vähentää tällaisten rokotteiden antigeenikuormitusta ja säilyttää samalla niiden teho. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että polymeeri- tai öljyadjuvanttien lisääminen elävään PRRS-rokotteeseen lisäsi rokotettujen eläinten suojaa rokotetta vastaan verrattuna adjuvantoimattomaan kaupalliseen referenssirokotteeseen. Lisäksi molempien adjuvanttityyppien osalta, huolimatta alhaisemmista vasta-ainetittereistä, vain 50 prosenttia antigeenikuormituksesta sisältävän adjuvanttirokotteen antama suoja oli vastaava kuin adjuvantittoman rokotteen antama suoja. Nämä tulokset osoittavat, että asianmukaisten adjuvanttien lisääminen voi parantaa elävien rokotteiden eläimille antaman suojan tehokkuutta.

**Tulos**

viidennen rokotekonferenssin järjestelykomitean. viidennen rokotekonferenssin järjestelykomitean.

**Esimerkki 1.5065**

Influenssaviruksen uuden kannan aiheuttaman kuolemantapaussuhteen (CFR) arviointi pandemian alkuvaiheessa on yksi tärkeimmistä epidemiologisista tehtävistä, jotka on suoritettava nopeana tutkimustoimintana. Aiemmat kokemukset vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) ja influenssa A:n (H1N1-2009) epidemioista ovat aiheuttaneet useita teknisiä haasteita CFR:n arvioinnissa reaaliajassa. Tässä tutkimuksessa pyrittiin kehittämään yksinkertainen menetelmä CFR:n arvioimiseksi helposti saatavilla olevien tietokokonaisuuksien, eli vahvistettujen tapausten ja kuolemantapausten, perusteella ja samalla ratkaisemaan joitakin tunnettuja teknisiä ongelmia. Ehdotetun menetelmän luotettavuuden ja pätevyyden arvioimiseksi tutkittiin Monte Carlo -simulaatioiden avulla, kuinka kauan aikaa tarvitaan vähintään, jotta määritetty CFR olisi 95 prosentin luottamusvälillä ja jotta arvioitu CFR olisi alle ennalta määritetyn raja-arvon. Yleisesti ottaen mitä pienempi oli siirtymispotentiaali, sitä kauemmin kesti verrata arvioitua CFR-arvoa raja-arvoon. Jos poliittinen päätöksenteko ja kansanterveydelliset toimet on tehtävä ehdotetun menetelmän ja helposti saatavilla olevien tietojen perusteella johdetun CFR-arvion perusteella, on huomattava, että onnistunut arviointi voi kestää kauemmin kuin muutaman kuukauden.

**Tulos**

Influenssan kuolemantapaussuhteen arviointiin tarvittava aika käyttämällä vain jäävuoren kärkeä: Virulenssin ja tartuntapotentiaalin yhteinen arviointi

**Esimerkki 1.5066**

Proteiini-proteiini-interaktioiden ja niiden sitoutumiskohtien tuntemus on välttämätöntä elävien solujen verkostojen syvälliselle ymmärtämiselle. Koska postgenomisen aikakauden aikana on syntynyt vyöry proteiinisekvenssejä, on ratkaisevan tärkeää kehittää laskennallisia menetelmiä, joilla voidaan tunnistaa ajoissa proteiinien ja proteiinien välisiä sitoutumiskohtia pelkän sekvenssitiedon perusteella, koska näin saatua tietoa voidaan käyttää sekä biolääketieteellisessä tutkimuksessa että lääkekehityksessä. Tällaiseen haasteeseen vastaamiseksi olemme ehdottaneet uutta ennustetta, nimeltään iPPBS-Opt, jossa olemme käyttäneet: (1) K-Nearest Neighbors Cleaning (KNNC) ja Inserting Hypothetical Training Samples (IHTS) -käsittelyjä koulutustietokannan optimoimiseksi; (2) ensemble voting -lähestymistapaa merkityksellisimpien ominaisuuksien valitsemiseksi; ja (3) stationaarista wavelet-muunnosta tilastollisten näytteiden muotoilemiseksi. Ristiinvalidointitestit kohdistamalla kokeen vahvistamat tulokset ovat osoittaneet, että uusi ennustaja on hyvin lupaava, mikä viittaa siihen, että edellä mainitut käytännöt ovat todellakin hyvin tehokkaita. Erityisesti lähestymistapa, jossa aaltosähkökäytäntöjä käytetään proteiini-/peptidisekvenssien ilmaisemiseen, saattaa olla avain ongelman olemuksen ymmärtämiseen, mikä on täysin yhdenmukainen niiden havaintojen kanssa, että monia proteiinien tärkeitä biologisia toimintoja voidaan selvittää niiden matalataajuisten sisäisten liikkeiden avulla. Maksimoidaksemme useimpien kokeellisten tutkijoiden mukavuuden olemme antaneet vaiheittaisen oppaan siitä, kuinka käyttää ennustimen verkkopalvelinta (http://www.jci-bioinfo.cn/iPPBS-Opt) saadaksemme halutut tulokset ilman, että tarvitsee käydä läpi monimutkaisia matemaattisia yhtälöitä.

**Tulos**

molekyylit iPPBS-Opt: A Sequence-Based Ensemble Classifier for Identifying Protein-Protein Binding Sites by Optimizing Imbalanced Training Datasets

**Esimerkki 1.5067**

Taustaa: Akuutti iskeeminen aivohalvaus (AIS) muodostaa yli puolet lasten aivohalvauksista, ja siihen liittyy huomattava sairastuvuus ja kuolleisuus. Pediatrinen AIS voi ilmetä epäspesifisinä oireina tai oireina, jotka jäljittelevät muuta patologiaa. Tapausselostus: Neljän kuukauden ikäinen tyttö tuli päivystyspoliklinikalle kuumeen, vähentyneen suun kautta tapahtuvan ravinnonsaannin ja "ontuvan" ulkonäön vuoksi antibiootin antamisen jälkeen. Hänellä oli kuume, takypnea ja hypoksia. Hänen ihonsa oli kirjava ja kapillaarit täyttyivät 3 sekunnin kuluessa, hänen etummainen fontanelle oli jännittynyt, ja hänellä oli mykkä Babinski-refleksi molemmin puolin, mutta hän liikutti kaikkia raajojaan. Aivojen tietokonetomografiakuvaus paljasti akuutin infarktin, joka koski oikeaa otsa-, parietaali-, ohimo- ja takaraivolohkoa, sekä trombosoituneisiin kortikaalisiin suoniin viittaavia hyperdensiteettejä. Potilas siirrettiin erikoislääkärin arvioitavaksi, ja hänet kotiutettiin 2 viikkoa myöhemmin levetirasetaamilla. Miksi ensihoitolääkärin pitäisi olla tietoinen tästä?: Pediatrinen AIS voi esiintyä epäspesifeillä oireilla, jotka jäljittelevät vaihtoehtoista patologiaa. Epäilyksen on oltava suuri, jotta lasten AIS-diagnoosi ei jäisi tekemättä päivystyspoliklinikalla. Perusteellinen neurologinen arviointi on perusteltua, ja hienovaraisia poikkeavuuksia on tutkittava tarkemmin. Ó

**Tulos**

Kliininen viestintä: PEDIATRINEN POTILAS, JOLLA ON INFLUENSSA (tulehdus).

**Esimerkki 1.5068**

Länsi-Euroopassa ruoansulatuskanavan sukkulamatot ovat yleisiä lypsykarjalla. Tässä tutkimuksessa arvioitiin säiliömaidosta epäsuoralla Ostertagia ostertagi ELISA -testillä mitatun optisen tiheyden suhteen (ODR) ja lisääntymis- ja kuolleisuusparametrien välistä suhdetta. Tiedot kerättiin vuosien 2008 ja 2010 välisenä aikana 1643 lypsykarjan seurannasta (Normandia, Länsi-Ranska). Jokaiselta tilalta marraskuun 2008 ja 2010 välisenä aikana otettujen kolmen näytteen ODR-arvot keskiarvoistettiin ja muutettiin sitten kategoriseksi muuttujaksi. Lisääntymis- ja kuolleisuustiedot saatiin 1444 karjasta käyttäen lehmärekistereitä valtion tietokannoista. Tilastollinen analyysi tehtiin käyttämällä tavallista logistista regressiota (OLR). Tulosmuuttujina olivat karjan tapauskontrollitilanne lisääntymistekijöiden, ensimmäisen poikimisen iän ja poikimavälien osalta sekä eri ikäluokkien kuolleisuussuhteet. Kategorisen ODR-muuttujan vaikutusta tutkittiin, ja useita mahdollisia sekoittavia karjatekijöitä käytettiin mallin sopivuuden parantamiseksi. Suurten Ostertagia ODR -pitoisuuksien ja myöhäisen ensimmäisen poikimisen iän (>34,5 kuukautta) välillä havaittiin merkittävä yhteys (odds ratio (OR) = 1,94, p < 0,001). OLR:n ja poikimavälien välillä ei havaittu merkitsevää yhteyttä, vaikka bivariatiivinen analyysi osoitti, että karjoilla, joilla oli korkeat ODR-tasot, oli pidemmät poikimavälit kuin karjoilla, joilla oli matalat ODR-tasot (ensimmäinen poikimaväli karjoissa, joilla oli matalat vs. korkeat ODR-tasot = 412 päivää vs. 422 päivää, p < 0,001; muut poikimavälit = 408 päivää vs. 413 päivää, p < 0,01). Korkea ODR-taso oli myös yhteydessä vasikoiden korkeaan kuolleisuuteen 0-30 elinpäivän (kuolleisuuden suhde > 6 %) (OR = 1,43, p < 0,05) ja 91-365 päivän (suhde > 3 %) välillä (OR = 1,72, p < 0,01). Monimuuttujamenetelmällä ei havaittu merkittävää suhdetta muiden luokkien kuolleisuuteen iän mukaan, mutta bivariatiivinen analyysi osoitti, että karjoissa, joissa ODR-taso oli korkea, oli korkeampi kuolleisuus kuin karjoissa, joissa ODR-taso oli alhainen (kuolleisuus 31-90 päivän välillä karjoissa, joissa ODR-taso oli alhainen vs. korkea = 1,89 % vs. 2,91 %, p < 0,001; kuolleisuus 365 päivän jälkeen = 1,67 % vs. 2,93 %, p < 0,001). Yhteenvetona voidaan todeta, että tuloksemme vahvistavat ELISA-testin käyttökelpoisuuden lypsykarjojen tuotantotappioiden indikaattorina. Tästä edullisesta välineestä voisi olla hyötyä, sillä se voisi auttaa viljelijöitä ja eläinlääkäreitä toteuttamaan asianmukaisia valvontatoimenpiteitä.

**Tulos**

Säiliömaitonäytteissä olevien Ostertagia ostertagi -vasta-aineiden ja nautojen lisääntymiseen ja kuolleisuuteen liittyvien muuttujien välinen yhteys.

**Esimerkki 1.5069**

Nikotiinin suhteellista hyötyosuutta nenäsumutteesta arvioitiin 15 tupakoitsijalla, jotka kärsivät flunssasta ja nuhasta yleisesti hyväksyttyjen kriteerien mukaisesti. Potilaille annettiin satunnaistetussa järjestyksessä kerta-annos 2 mg nikotiinia nenäsumutteesta, kun samanaikaisesti annettiin nenän verisuonia supistavaa dekongestiivista lääkettä, ksylometatsoliinia, ja kun sitä ei annettu. Kontrollimittaukset tehtiin taudista vapaassa tilassa. Tiukkoja bioekvivalenssikriteerejä soveltaen havaitsimme, että flunssa/nuhakuume vähensi hieman nikotiinin biologista hyötyosuutta sekä nopeuden että laajuuden osalta; Crnax-, AUC- ja tma x -suhteiden geometriset keskiarvot olivat vastaavasti 0,81, 0,93 ja 1,36. Nenän verisuonia supistava aine, ksylometatsoliini, normalisoi nikotiinin biologisen hyötyosuuden laajuuden, mutta pidensi edelleen imeytymisaikaa lähes kaksinkertaiseksi taudista vapaassa tilassa mitattuun verrattuna, jolloin tma x -suhde kasvoi 1,72:een. Tulokset viittaavat siihen, että pieni osa tupakointia nikotiini-nenäsumutteen avulla lopettavista henkilöistä saattaa kokea, että sumutteen vaikutus vähenee hieman flunssan/nuhakuumeen aikana. Useimmissa tupakoinnin lopettamiseen tarkoitetuissa tuotteissa (lukuun ottamatta nikotiinilaastaria) havaittu nikotiinin itsesäätely johtaa kuitenkin automaattisesti annoksen säätämiseen halutun vaikutuksen saavuttamiseksi.

**Tulos**

Nikotiinin suhteellinen biologinen hyötyosuus nenäsumutteesta tarttuvassa nuhassa ja paikallisen dekongestiitin käytön jälkeen.

**Esimerkki 1.5070**

Kaksikymmentä TGEV-isolaattia verrattiin sekvensoimalla 393±414 nukleotidin pituinen jakso lähellä S-geenin 5 H-päätä sen jälkeen, kun se oli monistettu RT-PCR:llä. Tämän S-geenin osan tiedetään vaihtelevan huomattavasti sikojen, koirien ja kissojen koronavirusten välillä, ja se on kokonaan poistettu sikojen hengitysteiden koronaviruksista. Nukleotidisekvenssianalyysin avulla saavutettua erottelukykyä verrattiin monoklonaalisen vasta-ainetyypin avulla saatuun erottelukykyyn. Virukset voitiin jakaa useisiin klustereihin, ja viimeaikaiset TGEV-isolaatit Englannista, Alankomaista ja Belgiasta osoittivat suurimmat erot aikaisempiin vertailutyyppeihin verrattuna. Kaikki virukset, joilla oli ainutlaatuinen eristyshistoria, eivät kuitenkaan olleet erillisiä, mikä viittaa joko geneettiseen vakauteen monien vuosien ajan, laboratorion ristikontaminaatioihin tai samankaltaisten virusten toistuvaan kulkeutumiseen kentälle. Varmoja johtopäätöksiä evoluution suuntauksista ei voida tehdä ilman suurempaa määrää isolaatteja, mieluiten sellaisista taudinpurkauksista, joilla on tunnetut epidemiologiset yhteydet. Joidenkin 1980-luvun kenttäisolaattien sekvenssit sisälsivät sekä nukleotidien poistoja että lisäyksiä. Viimeksi mainittu sisälsi lyhyen, neljäntoista nukleotidin pituisen sekvenssin, joka on identtinen TGEV:n polymeraasigeenin alueen kanssa. Tarttuva gastroenteriitti (TGE) on erittäin tarttuva sikojen tauti, joka voi aiheuttaa vakavia tappioita erityisesti vieroittamattomille porsaille [17] . Aiheuttava virus, TGEV, kuuluu Coronaviridae-heimoon, ja sillä on suuri, yksijuosteinen, positiivisessa mielessä oleva RNA-genomi. Virion on vaipallinen, ja sitä peittävät ulokkeet, jotka aiheutuvat glykosyloituneesta piikkiproteiinista (S), jonka koko on noin 200 kDa. S-proteiini on vasta-aineiden tärkein kohde, ja monoklonaaliset vasta-aineet (mAb) ovat auttaneet määrittelemään neljä pääantigeenikohdetta, joista yksi on seuraava.

**Tulos**

Tarttuvan gastroenteriittiviruksen isolaattien erottelu Lyhyt raportti

**Esimerkki 1.5071**

Bakteeri- ja viruspatogeenit vaikuttavat eukaryoottiseen isäntäsoluunsa osittain vuorovaikutuksessa isäntäsolun proteiinien kanssa. Jotta infektiota voitaisiin tutkia systeeminäkökulmasta, on rakennettava täydelliset ja tarkat isännän ja patogeenin proteiini-proteiini-vuorovaikutusverkostot. Koska käytettävissä olevia tietoja on niukasti ja kokeelliset menetelmät ovat kalliita, tällaisten verkostojen rakentaminen ja analysointi lähitulevaisuudessa on perustuttava laskennallisiin ennusteisiin. Tämä haaste koostuu useista osaongelmista: Ensinnäkin bakteerien ja alkueläinten osalta on tarpeen ennustaa mahdolliset patogeenien vuorovaikuttajat (esim. efektoriproteiinit). Toiseksi on määritettävä mahdolliset isännän sitoutumiskumppanit ja lopuksi analysoitava niiden vaikutus isäntäsoluun. Tässä katsauksessa luodaan yleiskatsaus nykyisiin bioinformatiikan lähestymistapoihin, joiden avulla saadaan ja ymmärretään isännän ja patogeenin välisiä vuorovaikutuksia. Käsiteltyjen menetelmien sovellusesimerkkinä ennustetaan Salmonellan isännän ja patogeenin välisiä vuorovaikutussuhteita ja keskustellaan näiden ennusteiden arvosta jatkotutkimusnäkyminä.

**Tulos**

Interaktomien laskennallinen analyysi: isännän ja taudinaiheuttajan vuorovaikutusavaruuden mallintamisessa käytettävien bioinformatiikan lähestymistapojen nykyiset ja tulevat näkymät.

**Esimerkki 1.5072**

Voima- ja etäisyysmittausten avulla on tutkittu eroja dendriittisolujen glykaaneja sitovan DC-SIGN-reseptorin ja läheisesti sukua olevan endoteelisolureseptorin DC-SIGNR:n (L-SIGN) vuorovaikutuksessa glykaaniligandeja sisältävien kalvojen kanssa. Tulokset osoittavat, että sitoutuessaan kalvoon kiinnittyneeseen ligandiin DC-SIGNR käy läpi samanlaisen konformaatiomuutoksen kuin aiemmin DC-SIGN:n kohdalla on havaittu. Tulokset validoivat myös kiteytystutkimuksista johdetun DC-SIGNR:n solunulkoisen domeenin mallin. Voimamittaukset suoritettiin DC-SIGNR:n muunnoksilla, jotka eroavat toisistaan kaulan pituudessa, joka johtuu geneettisistä polymorfismeista, jotka koodaavat eri määrän 23 aminohapon toistosekvenssejä, jotka muodostavat kaulan. Havainnot ovat yhdenmukaisia kiteissä havaitun pitkänomaisen, suhteellisen jäykän kaulan toiston rakenteen kanssa. Lisäksi erot sellaisten DC-SIGN- ja DC-SIGNR-solunulkoisten domeenien pituuksissa, joilla on vastaava määrä kaulan toistoja, tukevat mallia, jossa hiilihydraatteja tunnistavien domeenien erilaiset sijoittelut DC-SIGN:ssä ja DC-SIGNR:ssä johtuvat kaulan sekvenssien vaihteluista.

**Tulos**

DC-SIGNR-kaulan pituusmuunnosten ekstrasellulaaristen domeenien geometria ja adheesio analysoituna voimaÀetäisyysmittauksilla

**Esimerkki 1.5073**

Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että gammainterferoni (IFN-γ) synergoi IFN-α/β:n kanssa estääkseen herpes simplex -viruksen tyypin 1 (HSV-1) replikaatiota in vitro. Koska IFN-vaste edustaa varhaista isännän puolustustapahtumaa virusinfektiota vastaan ja koska hoito meliasiinilla, joka on kasvien antiviraalinen aine, parantaa herpesinfektion vakavuutta naarashiirillä, jotka on infektoitu intravaginaalisesti HSV-2:lla, halusimme tutkia, voisiko meliasiinin antaminen HSV-2:lla infektoituneille hiirille muuttaa IFN-isännän vasteen homoestasointia. Tätä tarkoitusta varten tutkittiin meliaakiinin antiviraalisen vaikutuksen aiheuttavan yhdisteen 1-kinnamoyyli-3,11-dihydroksimeljakarpinin (CDM) vaikutusta IFN α:n, IFN-γ:n tai niiden yhdistelmän aikaansaamaan HSV-2:n estoon. Olemme havainneet, että HSV-1:n tavoin IFN-γ synergisoi IFN-α:n kanssa HSV-2:n replikaation estämiseksi Vero-soluissa. Vaikka hoito IFN-α:lla tai IFN-γ:llä yksinään on heikko antiviraalinen vaikutus, HSV-2:n plakkien muodostuminen, viruksen replikaatio ja virusperäisen CPE:n puhkeaminen Vero-soluissa estyy synergisesti interferonien yhdistelmällä. Lisäksi CDM-hoito suojaa osaltaan soluja viruksen sytopaattiselta vaikutukselta ja aiheuttaa HSV-2-titterin voimakkaan estymisen. Lisäksi CDM:n läsnäolo 2 tuntia ennen IFN-induktiota, 16 tunnin induktiojakson aikana, vain 24 tunnin ajan infektion jälkeen tai koko IFN-hoitojakson aikana vähentää viruksen tuottoa additiivisesti vaikuttamatta IFN:n antiviraaliseen vaikutukseen. Tässä raportoidut tulokset osoittivat, että CDM:n läsnäolo ei muuttanut IFN-α:n, IFN-γ:n antiviraalista vaikutusta tai niiden yhdistelmän synergismiä. Näin ollen voimme kuvitella, että CDM:n antaminen in vivo ei voisi vaikuttaa IFN:ien biologiseen aktiivisuuteen, jotka ovat niin tärkeitä HSV-2-infektion synnynnäisen vastustuskyvyn välittäjiä.

**Tulos**

Virology Journal IFN-α:n ja IFN-γ:n synergististä vaikutusta HSV-2:n replikaatiota vastaan Vero-soluissa ei häiritse kasvin antiviraalinen 1-kinnamoyyli-3, 11-dihydroksimelakarpin

**Esimerkki 1.5074**

Zoonoosireservoointien ja ihmisten vuorovaikutuksen ympäristötekijöiden ymmärtäminen on ratkaisevan tärkeää tautiriskin ymmärtämiseksi, mutta näitä tekijöitä ennustetaan huonosti. Ehdotamme mekanistista ymmärrystä ihmisen ja reservoarin vuorovaikutuksesta käyttäen tapaustutkimuksena hantaviruksen keuhko-oireyhtymää. Tautitapausten esiintyvyyttä tukevia keskeisiä prosesseja on tutkittu edelleen huonosti, mukaan lukien luonnollisen ja kotieläinten läheisyydessä sijaitsevien hirvihiirien isäntäaktiivisuuden, viruksen siirtymisen ja ihmisen altistumisen välinen yhteys. Havaitsimme, että tautitapauksia oli eniten kuivissa osavaltioissa, ja ne vähenivät eksponentiaalisesti sademäärän kasvaessa. Kuivissa ympäristöissä suhteellisen harvinaisiin ilmasto-olosuhteisiin (esim. El Niño) liittyy lisääntynyt sademäärä ja reservoaarien runsaus, mikä johtaa useammin viruksen siirtymiseen ja isäntien leviämiseen. Ehdotamme, että hirvihiiret lisäävät kotieläinrakennusten käyttöä kevätkesällä, mikä lisää lajinsisäistä tartuntaa ja ihmisten tartuntariskiä. Tautien esiintyvyys kuivissa valtioissa voi lisääntyä ennustettujen ilmastonmuutosten myötä. Mekanistiset lähestymistavat, joissa otetaan huomioon reservuaarin käyttäytyminen, reservuaarin ja ihmisen välinen vuorovaikutus ja patogeenin leviäminen, voisivat parantaa ymmärrystämme hantaviruksen ekologiasta maailmanlaajuisesti, ja niitä voitaisiin soveltaa myös muihin suoraan tarttuviin zoonooseihin.

**Tulos**

Kohti ympäristöstä johtuvan zoonoosien syntymisen mekanistista ymmärtämistä: Sin Nombre Hantavirus

**Esimerkki 1.5075**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on uusi tartuntatauti, joka liittyy uuteen koronavirukseen ja aiheuttaa maailmanlaajuisia taudinpurkauksia. SARS-koronavirus (SARS-CoV) on vaipallinen RNA-virus, joka sisältää useita rakenneproteiineja. Näistä proteiineista piikkiproteiini (S-proteiini) on vastuussa sitoutumisesta tiettyihin solureseptoreihin ja se on tärkein antigeeninen determinantti, joka indusoi neutralisoivan vasta-aineen. Analysoidaksemme SARS-CoV:n S-proteiinin antigeenisyyttä ja reseptoreihin sitoutumiskykyä ekspressoimme S-proteiinia Escherichia coli -bakteerissa pET-ekspressiovektorin avulla. Isopropyyli-b-D-D-D -tiogalaktosidi-induktion jälkeen S-proteiini ilmentyi liukoisessa muodossa ja puhdistettiin nikkeli-affiniteettikromatografialla homogeeniseksi. Talteenotetun S-proteiinin määrä oli 0,2-0,3 mg/100 ml bakteeriviljelmää. SARS-potilaiden seerumit tunnistivat S-proteiinin ELISA:lla ja Western blotilla, mikä osoitti, että rekombinantti-S-proteiini säilytti antigeenisyytensä. Biotinyloidulla ELISA:lla ja Western blotilla, jossa koettimena käytettiin biotiinileimattua S-proteiinia, tunnistimme Vero-soluissa 130 ja 140 kDa:n proteiineja, jotka saattavat olla SARS-CoV-infektiosta vastuussa olevia solureseptoreita. Yhdessä nämä tulokset osoittivat, että rekombinantti S-proteiinilla oli antigeenisyys ja reseptorisitomiskyky, ja se voisi olla hyvä ehdokas SARS-rokotteen ja SARS-vastaisten hoitojen kehittämiseksi edelleen.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen piikkiproteiinin rekombinanttisen SARS-koronaviruksen piikkiproteiinin antigeenisyys ja reseptorin sitoutumiskyky

**Esimerkki 1.5076**

Akuutin nuhakuumeen hoito-ohjeissa suositellaan intranasaalisten kortikosteroidien (INS) käyttöä monoterapiana tai liitännäishoitona. Suun kautta otettavien glukokortikoidien haittavaikutusprofiilit, jotka johtuvat suurelta osin näiden aineiden systeemisestä imeytymisestä, ovat kuitenkin herättäneet huolta INS-lääkkeiden turvallisuudesta. Nämä huolenaiheet koskevat edelleen INS-lääkkeitä, vaikka niiden ja systeemisten kortikosteroidien välillä on merkittäviä tai merkittäviä kliinisiä eroja systeemisessä imeytymisessä ja INS-lääkkeiden välillä biologisessa hyötyosuudessa, vaikutusmekanismissa ja lipofilisyydessä, mikä voi osaltaan vaikuttaa AE-eroihin. Esimerkiksi INS-lääkkeiden systeeminen biologinen hyötyosuus prosentteina annetusta lääkkeestä on alle 0,1 % mometasonifuroaatilla, alle 1 % flutikasonipropionaatilla, 46 % triamsinoloniasetonidilla ja 44 % beklometasonidipropionaatilla. Akuuttia ja kroonista RS-oireyhtymää ja allergista nuhaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen INS-lääkkeiden turvallisuusprofiilien tarkastelu osoittaa pääasiassa paikallisia haittavaikutuksia (esim. epistaxis ja päänsärky), jotka luokitellaan yleensä lieviksi tai keskivaikeiksi ja joiden esiintymistiheys on samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Mometasonifuroaatin, flutikasonipropionaatin, budesonidin ja triamsinoloniasetonidin turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu näyttöä systeemisistä haittavaikutuksista, kuten hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin suppressiosta johtuvasta kasvun hidastumisesta lapsilla, luun mineraalitiheyden heikkenemisestä tai harmaakaihista, mikä viittaa siihen, että INS-lääkkeitä voidaan turvallisesti antaa akuuttia nuharuttoa sairastavilla potilailla ilman huolta systeemisistä haittavaikutuksista.

**Tulos**

Ajankohtaiskatsaus Intranasaalisten kortikosteroidien turvallisuus akuutissa nuhakuumeessa.

**Esimerkki 1.5077**

Suuritiheyksiset lipoproteiinit (HDL) ovat nanohiukkasia, joihin liittyy yli 80 proteiinia, fosfolipidejä, kolesterolia ja kolesteryyliestereitä. Kattava geneettinen analyysi HDL:n proteomin säätelystä, joka on eristetty 100:sta erilaisesta sisäsiitoshiirikannasta (Hybrid Mouse Diversity Panel, HMDP), paljasti, että HDL-proteiinien pitoisuudet vaihtelevat suuresti eri kannoissa. Osa tästä vaihtelusta selittyi paikallisella, cis-toimivalla säätelyllä, jota kutsutaan cis-proteiinien kvantitatiivisiksi ominaisuuslokeroiksi. Apolipoproteiini A-II:n ja apolipoproteiini C-3:n vaihtelut vaikuttivat useiden HDL-proteiinien määrään, mikä viittaa koordinoituun säätelyyn. Tunnistimme yhdessä vaihtelevien proteiinien moduuleja ja määrittelimme proteiini-proteiini-interaktioverkon, joka kuvaa hiirissä luonnossa esiintyvien HDL:n alalajien proteiinikoostumusta. Sterolien efflux-kapasiteetti vaihteli jopa 3-kertaisesti eri kannoissa, ja HDL-proteiineilla oli erilaiset korrelaatiomallit makrofagi- ja ABCA1-spesifisen kolesteroliefflux-kapasiteetin ja kolesterolin vaihdon kanssa, mikä viittaa siihen, että HDL:n alalajit osallistuvat erillisiin toimintoihin. Lähtötilanteen ja stimuloidun sterolin efflux-kapasiteetin fenotyypit liittyivät erillisiin QTL:iin, joiden vaikutuskoko oli pienempi, mikä viittaa monigeeniseen säätelyyn. Tuloksemme korostavat HDL-hiukkasten monimutkaisuutta paljastamalla suuren heterogeenisuuden ja keskinäisen korrelaation, joista osa liittyy toiminnalliseen vaihteluun, mikä tukee käsitystä, jonka mukaan pelkkä HDL-kolesteroli ei ole tarkka mittari HDL:n ominaisuuksille, kuten suojalle CAD:tä vastaan.

**Tulos**

HDL-proteomin geneettinen hallinta