**Esimerkki 1.5673**

Taustaa: Jui Government Hospitalissa Freetownissa, Sierra Leonessa, jossa EVD-potilaita vastaanotettiin ja/tai hoidettiin 1. lokakuuta 2014-21. maaliskuuta 2015 Länsi-Afrikan EVD-epidemian aikana. Tutkimukseen otettiin 285 potilasta, joilla oli vahvistettu EVD, ja heitä seurattiin loppupisteeseen asti (toipuminen tai kuolema). EVD vahvistettiin kvantitatiivisilla RT-PCR-määrityksillä, joilla osoitettiin veren ebolavirus (EBOV). Tulokset: Jui Government Hospitalin 285:stä laboratoriossa vahvistetusta EVD-tapauksesta 146 toipui ja 139 kuoli, ja kokonaiseloonjäämisaste oli 51,23 prosenttia. Alle 6-vuotiaiden potilaiden eloonjäämisaste oli alhaisempi (37,50 %). Suurin osa ei-eloonjääneistä (79,86 %) kuoli 7 päivän kuluessa sairaalaan pääsystä, ja ei-eloonjääneiden keskimääräinen sairaalahoitoaika oli 5,56 ± 6,11 päivää. Yli puolet eloonjääneistä (63,69 %) muuttui veren EBOV-negatiiviseksi kolmen viikon kuluessa sairaalaan ottamisesta, ja eloonjääneiden keskimääräinen sairaalahoitoaika oli 20,38 ± 7,58 päivää. Korkea veren viruskuormitus (≥10 6 kopiota/ml) ennusti ROC-analyysin (Receiver Operating Characteristic) perusteella, että eloonjääminen ei ollut mahdollista. Potilaiden selviytymistodennäköisyys oli alle 15 %, kun veren viruskuorma oli yli 10 6 kopiota/ml. Monimuuttuja-analyysit osoittivat, että veren viruskuorma (P = 0,005), sekavuus (P = 0,010), vatsakipu (P = 0,003), sidekalvotulehdus (P = 0,035) ja oksentelu (P = 0,004) olivat tekijöitä, jotka liittyivät itsenäisesti EVD-potilaiden lopputulokseen. Päätelmät: Suurin osa kuolemantapauksista sattui viikon kuluessa sisäänpääsystä, ja 6-vuotiailla tai sitä nuoremmilla potilailla eloonjäämisaste oli alhaisempi. Useimmat eloonjääneet potilaat muuttuivat veren EBOV-negatiivisiksi 1-4 viikon kuluessa sisäänpääsystä. Tekijät, kuten korkea veren viruskuorma, sekavuus, vatsakipu, oksentelu ja sidekalvotulehdus, liittyivät EVD-potilaiden huonoon ennusteeseen.

**Tulos**

Ebola-virustautia sairastavien potilaiden kliiniset oireet ja tulokset Freetownissa, Sierra Leonessa.

**Esimerkki 1.5674**

Huolimatta ydinmagneettisen resonanssin (NMR) spektroskopian huomattavasta kehityksestä NMR-menetelmällä saatujen rakenteiden laadun arviointi on edelleen tärkeä ongelma. Näin ollen proteiinirakenteiden validointi on tärkeää spektroskopisteille, koska sen avulla he voivat havaita rakenteelliset puutteet ja mahdollisesti ohjata ponnistelujaan jatkojalostuksessa. Lisäksi tarkkojen ja tehokkaiden validointivälineiden saatavuus auttaisi molekyylibiologeja ja laskennallisia kemistejä arvioimaan käytettävissä olevien kokeellisten rakenteiden laatua ja valitsemaan tiettyyn tieteelliseen ongelmaan parhaiten sopivan proteiinimallin. 13 C α -ytimet ovat kaikkialla proteiineissa, ja lisäksi niiden suojukset ovat helposti saatavissa NMR-kokeista ja edustavat rikasta koodatun rakennetiedon lähdettä, mikä tekee 13 C α -kemiallisten siirtymien käytöstä houkuttelevaa proteiinirakenteiden määrittämiseen ja validointiin tähtäävissä laskennallisissa menetelmissä. Tässä luvussa kuvataan uudenlaisen menetelmän perusta, jonka avulla voidaan kvanttikemiallisella teoriatasolla laskea proteiinien aminohappojäämien 13 C α -suojaus. Lisäksi tunnistetaan ja tutkitaan 13 C α -suojauksen laskentaan vaikuttavia päätekijöitä. Lopuksi havainnollistamme, miten 13 C:n kemiallisiin siirtymiin koodattua tietoa voidaan käyttää useisiin sovelluksiin, kuten proteiinirakenteiden ennustamiseen sekä α-helikaalisten että β-arkki-konformaatioiden osalta, histidiinin imidatsolirenkaan tautomeeristen muotojen osuuden määrittämiseen proteiineissa pH:n funktiona tai rakenteellisten puutteiden tarkkaan havaitsemiseen jäännöstasolla NMR:llä määritellyissä proteiinimalleissa.

**Tulos**

3 C Kemialliset muutokset proteiineissa: Runsas koodatun rakennetiedon lähde

**Esimerkki 1.5675**

Asiaankuuluvat pandemian leviämisskenaariosimulaatiot tarjoavat ohjaavia periaatteita leviämisen rajoittamista ja lieventämistä koskevan politiikan kehittämiselle. Tässä kehitämme yksinkertaisen mallin, jolla ennustetaan erilaisten hillitsemisstrategioiden tehokkuutta. Malli koostuu yksinkertaisista differentiaaliyhtälöistä, joissa otetaan huomioon väestön koko, ilmoitetut ja ilmoittamattomat tartunnat, ilmoitetut ja ilmoittamattomat toipumiset sekä Covid-19-taudin aiheuttamien kuolemantapausten määrä. Yksinkertaisuuden vuoksi oletamme, että Covid-19-viruksesta eloonjääneet ovat immuuneja (esim. mutaatioita ei oteta huomioon) ja että virus voi tarttua vain henkilöihin, joilla on havaitsemattomia tartuntoja. Jälkimmäinen oletus on yksinkertaistettu (esimerkiksi sairaalahenkilökunta voi saada tartunnan oireilevilta potilailta), mutta se otettiin käyttöön, jotta malli pysyisi mahdollisimman yksinkertaisena. Mallin nykyisessä versiossa ei myöskään oteta huomioon iästä riippuvia eroja kuolleisuusluvuissa, vaan siinä otetaan huomioon korkeampi kuolleisuusluku, joka johtuu tehohoitoyksiköiden tilapäisestä puutteesta. Osa mallin parametreista on sovitettu vuoden 2020 Covid-19-pandemian raportoituihin tapauksiin Kiinan 1 ulkopuolella 22. tammikuuta ja 12. maaliskuuta välisenä aikana. Muut parametrit valittiin parhaan tietämyksemme mukaan uskottavalla alueella. Vertailimme tartuntamääriä, tartunnan saaneiden ihmisten kokonaismäärää ja kuolemantapausten määrää kuudessa eri skenaariossa. Sosiaalisella etäisyydellä tai lisääntyneellä testaamisella voidaan hillitä tartuntoja ja ennustettua kuolemantapausten määrää tai vähentää niitä huomattavasti verrattuna tilanteeseen, jossa lieventäviä toimia ei olisi toteutettu. Joukkotestaus ja sen jälkeen havaittujen tapausten eristäminen voi olla tehokas lieventämisstrategia sekä yksin että yhdessä sosiaalisen etäisyyden säilyttämisen kanssa. Jos ei kuitenkaan oleteta, että virus voidaan hävittää maailmanlaajuisesti vähentämällä tartunnan saaneiden henkilöiden määrä nollaan, testausta on jatkettava, vaikkakin pienemmällä intensiteetillä, jotta estetään seuraavat tartunta-aallot. Malli osoittaa, että testausstrategiat voivat olla yhtä tehokkaita kuin sosiaalisen etäisyyden säilyttäminen, joskin paljon pienemmillä taloudellisilla kustannuksilla. Keskustelemme siitä, miten matemaattinen mallimme voi auttaa laatimaan optimaalisen yhdistelmän Covid-19-pandemian torjuntastrategioita. Verkkosivustolla corona-lab.ch on esitettyyn malliin perustuva interaktiivinen simulointityökalu. Covid-19-pandemia on vakava uhka, jota voidaan lieventää erilaisilla strategioilla. Sosiaalista eristämistä harjoitetaan tällä hetkellä useimmissa Euroopan maissa ainakin siihen asti, kunnes vaihtoehtoisia torjuntastrategioita voidaan toteuttaa tai hoitoja ja rokotteita saadaan käyttöön. Olemme laatineet yksinkertaisen matemaattisen mallin, jonka avulla voimme arvioida, kuinka hyvin sosiaalinen eristäminen tai Covid-19-tartunnan saaneiden ihmisten parempi tunnistaminen voi hidastaa viruksen leviämistä ja vähentää kuolemantapausten määrää.

**Tulos**

Dynaaminen mallintaminen Covid-19-pandemian lieventämisstrategioiden tunnistamiseksi

**Esimerkki 1.5676**

Zikavirus (ZIKV) kuuluu Flaviviridae-heimon Flavivirus-sukuun. Se on arbovirus, joka voi aiheuttaa synnynnäisiä poikkeavuuksia ja tarttuu sukupuoliteitse. Useat taudinpurkaukset, joihin on liittynyt odottamattomia vakavia kliinisiä komplikaatioita, ovat herättäneet lääketieteellistä huomiota, jotta synnynnäisen ZIKV-oireyhtymän kliinisiä piirteitä ja sen taustalla olevia patofysiologisia mekanismeja voitaisiin luonnehtia tarkemmin. Endoplasminen retikulum (ER) ja ER:ään liittyvät proteiinit ovat välttämättömiä ZIKV:n genomin replikaatiossa. Tässä katsauksessa korostetaan ZIKV:n subcellulaarista lokalisaatiota ER:ään ja ZIKV:n modulaatiota ER:n arkkitehtuuriin. Tässä katsauksessa käsitellään myös ZIKV:n vuorovaikutusta ER-proteiinien, kuten signaalipeptidaasikompleksin alayksikön 1 (SPCS1), ER-kalvokompleksin (EMC) alayksiköiden ja ER-translokonin kanssa viruksen replikaation kannalta. Lisäksi katsauksessa käsitellään useita tärkeitä ZIKV-infektion vaikutuksia ER:ään ja soluprosesseihin, kuten ER-stressiä, retikulofagiaa ja paraptoosin kaltaista kuolemaa. ZIKV:n vaikutuksen kohteena olevien ER-residenssiproteiinien ja ER:ään liittyvien komponenttien farmakologinen kohdentaminen osoittaa lupaavia merkkejä ZIKV-infektion torjumisesta ja isäntäorganismien pelastamisesta vakavilta neurologisilta seurauksilta.

**Tulos**

Endoplasminen verkkokalvo: Zika-virusinfektion keskipiste.

**Esimerkki 1.5677**

Nopeus, jolla taudinpurkaukset havaitaan, on ratkaisevan tärkeää tehokkaiden torjuntatoimien toteuttamisen kannalta. Arvioimme maailmanlaajuisia parannuksia taudinpurkausten havaitsemisen ja niistä tiedottamisen oikea-aikaisuudessa vuosina 2010-2014 vuonna 2010 julkaistun raportin jatkotoimena. Arvioimme kaikkien Maailman terveysjärjestön Disease Outbreak News -uutislähetyksen raportoimien taudinpurkausten osalta, kuinka monta päivää kului ensimmäisistä oireista taudinpurkauksen havaitsemiseen ja ensimmäiseen julkiseen tiedotukseen. Raportoimme mediaanit havaitsemisen ja tiedottamisen viiveiden osalta kokonaisuutena, alueittain ja inhimillisen kehitysindeksin (HDI) kvartiilin mukaan. Käytämme Coxin suhteellista vaaratekijäregressiota arvioidaksemme näiden kahden tuloksen muutoksia ajan myötä sekä Loess-käyriä visualisoimiseksi. Parannukset vuodesta 1996 olivat suurimmat itäisen Välimeren ja läntisen Tyynenmeren alueilla sekä HDI-kvartiilien keskimmäisissä maissa. Vuoden 2010 jälkeen edistystä on kuitenkin tapahtunut vain vähän. Valvonnan parantaminen edelleen edellyttää todennäköisesti lisää kansainvälistä yhteistyötä, jossa keskitytään alueisiin, joilla HDI on alhainen tai epävakaa.

**Tulos**

Global Capacity for Emerging Infectious Disease Detection, 1996-2014 ONLINE RAPORTTI EID-lehti EID-lehti Seuraa EID-lehteä Twitterissä ja saat ajankohtaisimmat tiedot Emerging Infectious Diseases -lehdestä. @CDC\_EIDjournal

**Esimerkki 1.5678**

Taustaa: Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, onko elävällä heikennetyllä poliovirusrokotteella (OPV) kliinisesti merkityksellinen häiriövaikutus muiden kuin polioinfektioiden kanssa, jotka aiheuttavat välikorvatulehdusta pienillä lapsilla. Menetelmät: Avoin tutkimus, jossa interventioryhmä (64 lasta) sai OPV:tä 2, 3, 6 ja 12 kuukauden iässä. Kontrolliryhmä (250 lasta) sai IPV:tä (inaktivoitu poliorokote) 6 ja 12 kuukauden iässä. Kliiniset oireet kirjattiin kyselylomakkeella 3, 6, 12, 18 ja 24 kuukauden iässä. Tulokset: Välikorvatulehdus oli harvinaisempi OPV- kuin kontrolliryhmässä. Merkittävä ero havaittiin 6-18 kuukauden iässä (IRR = 0,76 [95 % CI 0,59-0,94], P = 0,011), ja se oli erityisen selvä päivähoitoon osallistuneilla lapsilla (IRR 0,37 [95 % CI 0,19-0,71], P = 0,003). Päätelmät: OPV antaa jonkin verran suojaa välikorvatulehdusta vastaan. Tämä vaikutus saattaa johtua viruksen interferenssistä muiden kuin poliovirusten kanssa.

**Tulos**

Elävän heikennetyn virusrokotteen (OPV) aiheuttama virusinterferenssi voi ehkäistä välikorvatulehdusta.

**Esimerkki 1.5679**

ja TMV(42A+UPD) muodostivat samanlaisen rakenteen kuin TMV:n 3′-UTR, mutta TMV(62A+UPD) rakenteet muuttuivat lisätyn poly(A)-radan vuoksi. Lisäksi TMV(24A+UPD):llä oli suurempi viruksen RNA:n kertymä kuin TMV:llä N. benthamianan protoplasteissa ja se aiheutti tappavia oireita tartunnan saaneissa kasveissa. TMV(62A+UPD):n kertyminen oli huomattavasti vähäisempää, sen päällysproteiinia ei voitu havaita protoplasteissa, ja inokuloidut kasvit pysyivät oireettomina. Tässä tutkimuksessa analysoitiin TMV:n 3′-UTR:n rakenteita ja havaittiin, että UPD:n edellä oleva pidempi poly(A)-rata vähensi viruksen RNA:n kertymistä ja aiheutti lievempiä oireita N. benthamianassa. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että TMV:n 3′UTR:ään tuodun sisäisen poly(A)-radan eri pituudet johtavat rakenteellisiin vaihteluihin, jotka vaikuttavat viruksen kertymiseen ja oireiden ilmenemiseen. Tupakan mosaiikkivirus (TMV) on Tobamovirus-sukuun kuuluva positiivisen entsyymin omaava yksijuosteinen RNA-virus. TMV:llä on laaja isäntäalue, ja oireet vaihtelevat kasvilajien ja ympäristöolosuhteiden mukaan. Pellolla TMV:n tartuttamissa tupakkakasveissa on tyypillinen vaalean- ja tummanvihreän värin mosaiikkikuvio lehdissä ja vastakasvaneiden lehtien vääristyminen. Kasvihuoneessa TMV-tartunnan saaneissa N. benthamiana -kasveissa esiintyy vakavaa lehtien nekroosia ja varren romahtamista, mikä johtaa kasvin kuolemaan muutamassa päivässä. Muiden tobamovirusten tavoin TMV-U1-kannan 1,2 genomi koodaa neljää pääproteiinia, kahta RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia (p126/p183), liikeproteiinia (p30) ja päällysproteiinia (p17.5), jotka ovat välttämättömiä viruksen replikaatiolle, solujen väliselle liikkeelle ja pitkän matkan liikkeelle kasveissa 3-5. Nämä proteiinit ovat tärkeitä viruksen replikaatiolle, solujen väliselle liikkeelle ja pitkän matkan liikkeelle kasveissa 3-5 . Nukleotidien poly(CAA)-segmentti, joka sijaitsee 5′:n translaatiota vailla olevalla alueella (UTR), toimii sitoutumiskohtana isännän lämpösokkiproteiinille HSP101, joka on välttämätön viruksen translaatiolle. Poly(CAA)-sekvenssi on toiminnallisesti samanlainen kuin 5′ -cap tai poly(A)-häntä, joka rekrytoi isännän elongaatiotekijän eIF4F:n viruksen translaatiota varten 6-8 . TMV:n 3′ -UTR:ssä on viisi pseudoknottia (PK). Kolme kuuluu ylävirran puoleiseen pseudoknots-domeeniin (UPD), ja kaksi sijaitsee tRNA:n kaltaisessa rakenteessa (TLS) 9,10 . TMV UPD:llä on tärkeä rooli sekä viruksen replikaatiossa että translaatiossa. Mutaatioanalyysi osoittaa, että UPD voi olla vuorovaikutuksessa eEF1A/GTP:n kanssa suurella affiniteetilla, ja välittömästi TLS:n yläjuoksulla sijaitsevat UPD:n PK2 ja PK3 ovat mukana 11,12 . Polyadenylaation tiedetään toimivan RNA:n vakauden ja translaation säätelyssä. Joissakin viruksissa on raportoitu poly(A)-hännän merkityksestä viruksen infektiivisyydelle, ja poly(A)-pituus voi myös vaikuttaa viruksen replikaatioon 13-16 . Bambumosaiikkiviruksen riittävän pitkä poly(A)- häntä on vuorovaikutuksessa yläjuoksulla sijaitsevien sekundääristen rakenneosien kanssa muodostaen pseudoknot-rakenteen, ja tämän vuorovaikutuksen katkaiseminen vähentää viruksen kertymistä 17,18 . Useilla kasvivirusten RNA:illa ei ole poly(A)- häntää, mutta niillä on sisäinen polyadenylaattisekvenssi genominsa 3′-terminaalialueella 19 . Poly(A)-rungon pituus vaihtelee eri viruksissa. Toistaiseksi sisäisiä poly(A)-jaksoja on löydetty bromoviruksista, hordeiviruksista ja tymoviruksista 20 . Dulcamara mottle -viruksella on 3′ -UTR:ssä sisäinen poly(A)-traktti, josta puuttuu 3′ -terminaalinen tRNA:n kaltainen sekvenssi (TLS). Tämä eroaa muista tymoviruksista 21 . Viime vuosina kahden Hibiscus spp:stä eristetyn tobamoviruksen on raportoitu sisältävän sisäisen poly(A)-jakson 3′-TLS:n yläpuolella. Ne ovat Hibiscus latent Singapore virus (HLSV) 22 ja Hibiscus latent Fort Pierce virus 23,24 . HLSV:n sisäisen poly(A)-radan pituus vaihtelee 78-96 nt:n välillä 22 . HLSV ei pysty replikoitumaan, jos sisäisen poly(A)-radan pituus on alle 24 nt 25 . Näin ollen 24 nt:n sisäinen poly(A)-trakti on vähimmäispituus, jota HLSV:n replikaatio N. benthamianassa edellyttää. HLSV ei myöskään pysty replikoitumaan, jos sisäinen poly(A)-trakti korvataan TMV UPD-sekvensseillä, mikä osoittaa, että sisäinen poly(A)-trakti ei ole korvattavissa. Tämä eroaa aiemmista tutkimuksista, joiden mukaan UPD voi korvata poly(A)- hännän toiminnallisesti kasvi- ja eläinsoluissa 26 . Yleisesti ottaen 3′ -UTR:ää pidetään modulaarisena elementtinä, joka tarjoaa pitkälti itsenäisiä toimintoja. TLS jäljittelee tRNA:n rakennetta, ja se tehostaa viruksen translaatiota ja edistää miinussäikeiden synteesiä 27,28 . In vitro-kilpailukokeet osoittavat, että TMV-TLS:llä on suurin sitoutumisaffiniteetti RNA-polymeraasia kohtaan 29 . UPD:n deleetiointitutkimukset osoittivat, että pseudoknot, joka on lähinnä TLS:ää, on välttämätön TMV:n replikaatiolle 11 . Tiedetään, että pseudoknot-rakenteella, ei UPD:n sekvensseillä, on tärkeä rooli viruksen replikaatiossa. Poly(A)-trakti on yksinkertainen RNA-elementti, ja sen pituus vaikuttaa HLSV:n viruksen replikaatiotehokkuuteen. Tässä tutkimuksessa rakennettiin sarja TMV-mutantteja, joissa sisäisen poly(A)-trakan pituus oli erilainen. Sisäinen poly(A)-rata sijaitsee TMV:n genomissa UPD:n yläjuoksulla. Tulokset osoittivat, että TMV(24A+ UPD) oli infektiivisimmillään ja aiheutti vakavimmat tappavat oireet. TMV(24A+ UPD):n indusoimien virus-RNA:iden kertyminen oli suurempaa kuin TMV:n N. benthamianassa. TMV(42A+ UPD) aiheutti nekroosia inokuloiduissa lehdissä, ja systeeminen siirtyminen ylempiin lehtiin oli hitaampaa kuin TMV(24A+ UPD). TMV(62A+ UPD)-viruksen RNA:n kertyminen väheni nopeasti N. benthamianan protoplasteissa, ja tartunnan saaneet kasvit olivat oireettomia inokulaation jälkeen. Mutatoitujen TMV-fragmenttien RNA-rakenteille tehtiin selektiivinen 2′ -hydroksyyliasylaatio, joka analysoitiin alukkeen pidennysmenetelmällä (SHAPE). Rakennemuutos 3′ -UTR:ssä oli riippuvainen TMV-genomissa UPD:n yläjuoksulle tuodun poly(A)-radan pituudesta, ja mitä pidempi rata oli, sitä pienempi oli viruksen RNA:n kertyminen ja sen infektiivisyys.

**Tulos**

TMV-mutantit, joissa on eripituisia poly(A)-trakteja, osoittavat rakenteellisia vaihteluita 3′UTR:ssä, jotka vaikuttavat viruksen RNA:n kertymiseen ja oireiden ilmentymiseen OPEN-virus.

**Esimerkki 1.5680**

Vain kuukausi 2019-nCoV:n aiheuttaman keuhkokuumeen puhkeamisen jälkeen yli neljäkymmentätuhatta ihmistä sai tartunnan. Tämä aiheutti valtavia paineita Kiinan hallitukselle, terveydenhuollon tarjoajille ja suurelle yleisölle, mutta sai myös kansainvälisen yhteisön syvästi hermostumaan. Epidemian puhkeamisen jälkeisenä 25. päivänä Kiinan hallitus otti käyttöön tiukat liikennerajoitukset alueella, jolta 2019-nCoV oli saanut alkunsa, Hubein maakunnassa, jonka pääkaupunki on Wuhan. Kymmenen päivää myöhemmin tapausten lisääntymisnopeus Hubeissa osoitti merkittävää eroa (p ¼ 0,0001) verrattuna tapausten kokonaismäärän lisääntymisnopeuteen muissa Kiinan maakunnissa. Nämä alustavat tiedot viittaavat siihen, että liikenteen rajoittamista koskeva politiikka on toistaiseksi ollut tehokasta tämän pandemian osalta. Samaan aikaan vankka taloudellinen tuki ja parantunut tutkimuskyky sekä verkkoviestintäteknologia helpottivat suuresti epidemian ehkäisytoimenpiteiden soveltamista. Toimenpiteiden taustalla oli tarve tarjota potilaille tehokasta hoitoa, ja niiden yhteydessä kuultiin kolmea tärkeintä ryhmää politiikan muotoilussa: kansanterveyden asiantuntijoita, hallitusta ja suurta yleisöä. Sitä tukivat myös tiedotusvälineet ja tietotekniikka sekä kansainvälinen yhteistyö. Tämä kokemus antaa Kiinalle ja muille maille arvokasta oppia tulevien kansanterveydellisten hätätilanteiden nopeasta koordinoinnista ja niistä selviytymisestä.

**Tulos**

Vuoden 2019 nCoV-epidemiasta saadut opetukset tulevien tartuntatautien ehkäisystä

**Esimerkki 1.5681**

Johdanto: Akuutti virusperäinen bronkioliitti (AB) on yksi yleisimmistä imeväisten hengityselinsairauksista. AB:n diagnostiset kriteerit ovat kuitenkin heterogeeniset, eikä niitä tunneta kovin hyvin. Tavoite: Selvittää asiantuntijoiden ja kliinisten lastenlääkäreiden Espanjassa käyttämät AB:n diagnostiset kriteerit. Menetelmät: Delphi-tutkimus espanjalaisten AB-asiantuntijoiden kanssa, jossa etsittiin AB-diagnoosia koskevia yhteisiä kohtia. Tämän jälkeen tehtiin poikkileikkaustutkimus kaikille espanjalaisille lastenlääkäreille suunnatulla verkkokyselylomakkeella, joka lähetettiin yhdeksän lastenlääketieteen tieteellisen seuran lähettämien sähköpostiviestien välityksellä. Tutkimuksessa tehtiin kuvailevia ja faktorianalyysejä, joilla etsittiin yhteyttä diagnostisten kriteerien ja demografisten tai maantieteellisten muuttujien tai lastenlääketieteen erikoisalojen välillä. Tulokset: 40 asiantuntijaa oli yksimielinen monista kysymyksistä (hengitysvaikeuksien ensimmäinen kohtaus ja hengitystieoireiden tiheä esiintyminen, diagnoosi kaikkina vuodenaikoina ja virustunnistuksen hyödyllisyys diagnoosin tekemisessä), mutta keskeisistä ominaisuuksista vallitsi vastakkaisia näkemyksiä.

**Tulos**

Akuutin keuhkoputkentulehduksen diagnosoinnin kriteerien heterogeenisuus Espanjassa ଝ,ଝଝ Group of Experts for the Diagnosis of Bronchiolitis ♦

**Esimerkki 1.5682**

Keuhkokomplikaatiot ovat yleisiä ja usein kuolemaan johtavia hematopoieettisen SCT:n vastaanottajilla. Tämän prospektiivisen interventiotutkimuksen tavoitteena oli arvioida keuhkokomplikaatioiden etiologiaa, diagnostisia menettelyjä, riskitekijöitä ja lopputulosta hematopoieettisen SCT:n vastaanottajien kohortissa, jota seurattiin yhden vuoden ajan. Keuhkokomplikaatiosta kärsiville potilaille tehtiin diagnostinen algoritmi, johon sisältyi noninvasiivisia ja bronkoskooppisia toimenpiteitä. Tunnistimme 73 keuhkokomplikaatiota 169 potilaalla: 50 (68 %) oli keuhkokomplikaatioita, 21 (29 %) ei-infektiivisiä komplikaatioita ja 2 (3 %) diagnosoimattomia. Virukset (erityisesti rinovirus) ja bakteerit (erityisesti P. aeruginosa) (28 ja 26 %) olivat yleisimmät keuhkokuumeen syyt. Spesifinen diagnoosi saatiin 83 prosentissa tapauksista. Ei-invasiivinen testi antoi tarkan diagnoosin 59 prosentissa tapauksista. Keuhkoputkien tähystyksen diagnostinen saanto oli keuhkoinfektioissa 67 ja 78 prosenttia. Varhaisen bronkoskopian (⩽5 päivää) diagnostinen saanto oli suurempi kuin myöhäisen bronkoskopian (78 vs. 23 %; P = 0,02) keuhkoinfektioissa. Kokonaiskuolleisuus oli 22, ja 32 % kaikista kuolemantapauksista johtui keuhkokomplikaatioista. Keuhkokomplikaatiot ovat yleisiä, ja ne ovat itsenäinen kuolleisuuden riskitekijä, mikä korostaa asianmukaisen kliinisen hoidon merkitystä.

**Tulos**

Keuhkokomplikaatiot hematopoieettisessa SCT:ssä: prospektiivinen tutkimus.

**Esimerkki 1.5683**

Tehohoito on kehittynyt poliomyeliittipotilaiden hengitysvajauksesta tehohoitoyksikössä vakavasti sairaiden potilaiden hoitoon riippumatta paikasta tai erityisteknologiasta. Kehittyneissä maissa tehdyt väestöpohjaiset tutkimukset viittaavat siihen, että kriittisen sairauden aiheuttama taakka on suurempi kuin yleisesti arvioidaan ja että se kasvaa väestön ikääntyessä. Kehitysmaissa on jo pitkään tarvittu tehohoitokapasiteettia, ja näissä maissa on alettu ryhtyä toimiin kriittisesti sairaiden hoidon parantamiseksi. Kriittisen hoidon laajentaminen väestön ikääntymisen, luonnonkatastrofien, konfliktien, riittämätön perusterveydenhuolto ja riskialttiimpien lääketieteellisten hoitomuotojen seurausten käsittelemiseksi on haasteellista, koska kustannukset ovat korkeat taloudellisesti rajallisena aikana. Vastatakseen tähän haasteeseen alan tutkijoiden on mitattava kriittisten sairauksien maailmanlaajuista taakkaa ja käytettävissä olevia kriittisen hoidon resursseja sekä kehitettävä ennaltaehkäiseviä ja terapeuttisia toimenpiteitä, jotka ovat yleistettävissä eri maissa.

**Tulos**

Kriittinen hoito 1 Kriittinen hoito ja aikuisten kriittisten sairauksien maailmanlaajuinen taakka

**Esimerkki 1.5684**

Tässä artikkelissa ehdotetaan muunnettua alttiita tartunnan saaneille alttiille (SIS) epidemiamallia, jossa otetaan huomioon solmun syntymä ja kuolema. Koska solmun kuolema muuttaisi globaalin verkon topologiaa, käsitellään verkon ominaispiirteitä kuoleman määrän kanssa. Sitten tutkitaan epidemiologista käyttäytymistä keskikenttäteorian perusteella ja johdetaan epidemian kynnysarvon ja muiden parametrien, kuten modulaarisuuskertoimen, syntyvyyden ja (taudin tai muiden syiden aiheuttamien) kuolemantapausten väliset suhteet. Lisäksi analysoidaan endeemisen tasapainon vakautta. Teoreettinen analyysi ja simulaatiot osoittavat, että epidemian kynnysarvo kasvaa kahdenlaisten kuolemantapausten lisääntyessä, kun taas se pienenee modulaarisuuskertoimen ja verkon koon kasvaessa.

**Tulos**

The Journal of China Universities of Posts and Telecommunications Epidemian leviämisen mallintaminen ja analysointi yhteisöverkossa solmun syntymän ja kuoleman avulla.

**Esimerkki 1.5685**

Uutta SARSin kaltaista koronaviruksen 3C:n kaltaista proteaasia koodaava genomialue syntetisoitiin kemiallisesti ihmisen betakoronaviruksen 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) sekvenssin mukaisesti. BamHI- ja XhoI- restriktiokohdat kiinnitettiin 5' ja 3' päihin erikseen PCR:llä, ja PCR-tuote lisättiin pET-28b-SUMO-vektoriin. Rekombinanttiplasmidit transformoitiin Escherichia coli -kantaan BL21 (DE3) (TransGen Biotech). Kanamysiinille resistenttejä pesäkkeitä kasvatettiin Luria-Bertani-mediassa 37 °C:ssa, kunnes OD 600 saavutti 0,8. Isopropyyli β-D-1-tiogalaktopyranosidia lisättiin 0,1 mM:n loppupitoisuuteen, ja viljelmiä kasvatettiin vielä 20 tuntia 16 °C:ssa. Solut kerättiin sentrifugoimalla, resuspendoitiin ja homogenisoitiin lyysipuskurissa, joka sisälsi 20 mM Tris-HCl (pH 8,0), 150 mM NaCl, 4 mM MgCl 2

**Tulos**

Täydentävät koemenetelmät Proteiinien tuotanto ja kiteyttäminen

**Esimerkki 1.5686**

Taustaa: Siipikarjassa on esiintynyt matalapatogeenisten H9N2-virusten aiheuttamia lintuinfluenssaepidemioita, jotka ovat aiheuttaneet vakavia taloudellisia menetyksiä Aasiassa ja Lähi-idässä. H9N2-virusta on ollut vaikea hävittää, koska se on matalapatogeeninen ja aiheuttaa usein näennäisen tartunnan. Lintuinfluenssan torjunnan kannalta on tärkeää arvioida, saavuttaako H9N2-virus patogeenisuuden H5- ja H7-virusten tavoin. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, saako ei-patogeeninen H9N2-virus, A/chicken/Yokohama/aq-55/2001 (Y55) (H9N2), patogeenisuutta kanoissa, kun sen HA-molekyylin pilkkomispaikalle lisätään pari di-basista aminohappojäännöstä.

**Tulos**

H9N2-influenssavirus saa suonensisäisen patogeenisuuden, kun hemagglutiniinin pilkkomispaikassa on pari di-perusaminohappojäämiä ja kun se on peräkkäin siirretty kanoihin.

**Esimerkki 1.5687**

Tämä tutkimus on ensimmäinen yritys tutkia Kiinan teollisuuden SO 2 - ja NO x -päästöjen taustatekijöitä sekä jaksollisesta että rakenteellisesta näkökulmasta käyttämällä hajonta-analyysia, jossa käytetään logaritmista Divisia-indeksiä (LMDI). Näiden kahden epäpuhtauden päästöt purettiin tuotantovaikutuksiin, rakenteellisiin vaikutuksiin, puhtaan tuotannon vaikutuksiin ja saastumisen vähentämisvaikutuksiin. Tulokset osoittivat, että Kiinan teollisuuden SO 2 -päästöt kasvoivat 1,14 miljoonaa tonnia vuosina 2003-2014, ja neljän vaikutuksen osuudet olivat 23,17, - 1,88, - 3,80 ja - 16,36 miljoonaa tonnia. Vastaavasti NO x -päästöt muuttuivat - 3,44 Mt vuosina 2011-2014, ja neljän vaikutuksen osuudet olivat 2,97, - 0,62, - 1,84 ja - 3,95 Mt. Tuotantovaikutus oli siis pääasiallinen syy näiden kahden päästön kasvuun. SO 2:n keskimääräinen vuotuinen osuus tuotannosta oli 14,33 prosenttia ja NO x:n 5,97 prosenttia, mutta saastumisen vähentämisteknologia vaikutti selvimmin päästöjä lieventävästi (- 10,11 prosenttia ja - 7,92 prosenttia), ja sen jälkeen tuli puhtaan tuotantoteknologian lieventävä vaikutus (- 2,35 prosenttia ja - 3,7 prosenttia), ja rakenteellisesta vaikutuksesta johtuva lieventävä vaikutus oli heikoin (- 1,16 prosenttia ja - 1,25 prosenttia), mikä tarkoitti sitä, että teollisuuden rakenteen mukauttamiseen liittyvien epäpuhtauksien vähentämispolitiikkojen olisi oltava pitkän aikavälin toimenpide näiden kahden päästön osalta. Lisäksi alatoimialat I20 (kemiallisten raaka-aineiden ja kemiallisten tuotteiden valmistus), I24 (ei-metallisten mineraalituotteiden valmistus) ja I26 (ei-rautametallien sulatus ja puristus) aiheuttivat suurimmat päästöt molemmissa päästöissä. Näin ollen nämä alasektorit olisi otettava ensisijaisesti huomioon lieventämistoimenpiteitä suunniteltaessa. Lopuksi suositeltiin joitakin erityisiä poliittisia vaikutuksia näiden kahden päästön vähentämiseksi, kuten sitä, että hallituksen olisi pyrittävä löytämään teknologinen keino päästöjen vähentämiseksi.

**Tulos**

Kiinan teollisuudesta peräisin olevien SO 2 - ja NO x -päästöjen moninäkökulmaiset vertailut ja niiden vaikutusten lieventäminen: hajoamisanalyysi.

**Esimerkki 1.5688**

Taustaa: Yksittäisten jäsenten esiintyvyydestä, toistuvuudesta, rakenteesta ja kliinisistä vaikutuksista tiedetään kuitenkin vain vähän. Vuonna 2007 raportoitiin kuuden aiemmin tuntemattoman ja hyvin erilaisen HRV-kannan täydelliset koodaussekvenssit. Erilaisten HRV-kantojen erilaisten molekulaaristen ja kliinisten piirteiden kartoittamiseksi teimme ensimmäistä kertaa in silico -analyysejä kaikista saatavilla olevista polyproteiinisekvensseistä ja tarkastelimme taannehtivasti sellaisten tapausten sairauskertomuksia, joissa oli havaittu prototyyppikannan, HRV-QPM:n, variantteja. Menetelmä/peruslöydökset: Genomianalyysit paljastivat, että kuudella eri kannalla, jotka kuuluvat aiemmin HRV A2:ksi kutsuttuun kladiin, oli kaikista tutkituista pikornaviruksista lyhin polyproteiini. Rakenteeseen perustuvissa aminohappokohdistuksissa havaittiin konservoituneita motiiveja, jotka ovat yhteisiä Rhinovirus-suvun jäsenille, sekä merkittäviä deletointeja ja insertointeja, jotka ovat ainutlaatuisia poikkeaville kannoille. Poistot koskivat lähinnä alueita, jotka koodaavat proteiineja, jotka perinteisesti osallistuvat antigeenisyyteen ja toimivat HRV:n ja HEV:n reseptorijäljinä. Koska HRV A2 -kantoja ei voida vielä viljellä, loimme homologisia malleja ennustetuista HRV-QPM-rakenneproteiineista. In silico -vertailut vahvistivat, että HRV-QPM oli läheisimmin sukua pääryhmän HRV:ille. HRV-QPM havaittiin yleisimmin imeväisillä, joilla oli ekspiratorista hengityksen vinkumista tai jatkuvaa yskää ja jotka olivat joutuneet sairaalaan ja tarvitsivat lisähappea. Se oli ainoa virus, joka havaittiin 65 prosentissa positiivisista henkilöistä. Nämä havainnot vaikuttivat objektiiviseen kliiniseen vaikutukseen, joka vaihteli lievästä vakavaan. Erilaiset kannat eivät täyttäneet minkään olemassa olevan Rhinovirus- tai Enterovirus-suvun lajin luokitusvaatimuksia. HRV A2 -kannat olisi jaettava ainakin yhdeksi uudeksi lajiksi, jonka nimi on oletettavasti Human rhinovirus C ja jonka jäseniä on havaittu erittäin usein henkilöistä, joilla on sairaalahoitoa vaativia hengitystieoireita.

**Tulos**

Mahdollisen uuden rinoviruslajin, ihmisen rinovirus C:n (HRV C), molekyylipiirteet ja kliiniset ominaisuudet.

**Esimerkki 1.5689**

Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on kissojen koronaviruksen aiheuttama kuolemaan johtava tauti koti- ja luonnonvaraisissa kissoissa. Useissa tutkimuksissa on tutkittu FIP:n mahdollisia hoitomuotoja. Ei ole kuitenkaan raportoitu aineista, joilla olisi ollut terapeuttista vaikutusta. Viime aikoina klorokiinilla on raportoitu olevan viruslääkkeitä estävä vaikutus. Tutkimme, voidaanko klorokiinia käyttää FIP:n hoitoon in vitro ja in vivo. Osoitettiin, että klorokiinilla on FIPV:n replikaatiota estävä ja tulehdusta ehkäisevä vaikutus in vitro. Vivo-tutkimuksessa, jossa käytettiin kissoja, joilla oli kokeellisesti aiheutettu FIP, klorokiinihoitoa saaneiden ryhmien kliiniset tulokset olivat paremmat kuin klorokiinihoitoa saaneiden ryhmien. Alaniiniaminotransferaasitasot kuitenkin nousivat klorokiinilla käsitellyissä ryhmissä. On tarpeen tutkia edelleen mahdollisuutta hoitaa FIP:tä klorokiinin ja muiden aineiden yhdistelmällä.

**Tulos**

Klorokiinin vaikutus kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen virusinfektioon in vitro ja in vivo

**Esimerkki 1.5690**

Sisäympäristön laadun vaikutus asukkaiden terveyteen on jo pitkään ollut yksi rakennetun ympäristön ja kansanterveyden tutkimuksen pääaiheista. Näyttö tästä on kuitenkin ollut epäjohdonmukaista. Lisäksi aiemmat kaupunkitutkimukset ovat osoittaneet kaupunkimorfologian ja sisäympäristön välisen vuorovaikutuksen. Tässä tutkimuksessa mennään siis sisäympäristöä pidemmälle ja tutkitaan i) naapuruston ympäristön vaikutuksia asukkaiden terveyteen ja ii) sisäympäristön välittävää roolia naapuruston ympäristön ja asukkaiden terveyden välisissä suhteissa. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi valitaan rakennuksia, jotka sijaitsevat erilaisissa naapurustoympäristöissä Hongkongissa. Tiedot kerätään asumisen jälkeisellä arvioinnilla (asukkaan terveys), sisäympäristön arvioinnilla (lämpöviihtyvyys, sisäilman laatu, ilmanvaihto, visuaalinen viihtyvyys ja akustinen viihtyvyys) ja lähiympäristön arvioinnilla (rakennustiheys, rakennuksen korkeus, siisteys ja viheralueet) kyselylomaketutkimuksen avulla. Korrelaatioanalyysin, regressiomallinnuksen ja Sobelin testin avulla havaittiin, että: i) rakennuksen korkeus, rakennustiheys ja puhtaus vaikuttavat merkittävästi asukkaan terveyteen; ii) sisäympäristö välittää merkittävästi asuinympäristön ja asukkaan terveyden välistä suhdetta visuaalisen ja akustisen viihtyvyyden osalta; ja iii) asuinympäristön viheralueet vaikuttavat asukkaan terveyteen epäsuorasti vaikuttamalla sisäilman laatuun. Subjektiivisten tietojen avulla tehdyn kyselytutkimuksen tulosten validoimiseksi suoritetaan lisäksi objektiivisia mittauksia ja analyysejä. Objektiivinen tutkimus, joka vastaa kyselytutkimuksen tuloksia, osoittaa, että rakennukset, joiden rakennustiheys ja -korkeus ovat alhaisemmat ja joiden ympäristö on puhtaampi, ovat visuaalisesti (korkeampi valaistusvoimakkuus) ja akustisesti (alhaisempi melutaso) parempia.

**Tulos**

Lähiöiden rakennustiheyden, korkeuden, viheralueiden ja siisteyden vaikutukset sisäympäristöön ja rakennuksen käyttäjien terveyteen.

**Esimerkki 1.5691**

Taustaa: C-hepatiittiviruksen (HCV) aiheuttama taakka on tullut yhä merkittävämmäksi Kiinassa. HCV-infektiosta puuttuu makroskooppinen alueellinen analyysi, joka voisi tarjota tieteellistä tietoa jatkotoimia ja taudin valvontaa varten. Menetelmät: Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki paikkatietoon perustuvat HCV-tapaukset, jotka oli kirjattu Kiinan tautien valvonnan ja ehkäisyn tietojärjestelmään (CISDCP) vuosina 2005-2011. Demografisten ominaisuuksien ja maantieteellisen jakauman muutosten selvittämiseksi HCV-infektioiden muuttuvan mallin kuvaamiseksi tehtiin trenditesti ja alueellinen analyysi. Tulokset: Yli 770 000 tunnistetulla HCV-infektiotapauksella oli erityisiä maantieteellisiä tietoja tutkimusjakson aikana (2005)(2006)(2007)(2008)(2009)(2010)(2011). Sukupuolen (mies/nainen, Z-arvo = 218,53, P,0,001), ikäryhmän (#30-vuotias/$31-vuotias, Z-arvo = 2 51,03, P,0,001) ja diagnoosityypin (kliininen diagnoosi/laboratoriodiagnoosi, Z-arvo = 2130,47, P,0,001) suhdeluvut vähenivät. HCV-infektio ei jakautunut satunnaisesti. Henanin, Guangdongin, Guangxin, Xinjiangin ja Jilinin maakunnissa ilmoitettiin yli 40 000 HCV-tartuntaa vuosina 2005-2011, mikä vastaa 43,91 prosenttia kaikista tapauksista. Tautiryhmien voimakkuus kasvoi Kiinassa tutkimusjakson aikana. Kaiken kaikkiaan 11 maakuntaa oli kerran havaittu hotspotiksi 7 vuoden aikana, joista useimmat sijaitsivat Kiinan keski- tai rajaosissa. Tiibet, Qinghai ja Jiangxi olivat alueita, joilla oli kylmäpisteitä. HCV-infektioiden klusteroituminen iäkkäiden aikuisten keskuudessa lisääntyi viime vuosina. Manner-Kiinassa tarvitaan kipeästi erityisiä toimenpiteitä ja ennaltaehkäisyohjelmia, jotka kohdistuvat HCV-epidemian pääalueille.

**Tulos**

C-hepatiittivirustartuntojen alueellinen analyysi Manner-Kiinassa: China China Hieno-Britannia: Vuodesta 2005 vuoteen 2011

**Esimerkki 1.5692**

Merkintä Prosessi, jossa tietokokonaisuuteen ja sen muodostaviin yksittäisiin tietoelementteihin lisätään kuvailevia tietoja. Voi sisältää sekä laskennallisia analyysejä että manuaalista kuratointia. Kuratointi Prosessi, jossa tietokokonaisuuteen lisätään manuaalisesti kuvailevia tietoja tai selittävää materiaalia yleensä olemassa olevan kirjallisuuden tarkastelun perusteella. Tietokanta Tietokokoelma, joka on yleensä tallennettu sähköisesti tietokoneelle. Tietokanta, hierarkkinen (XML) Laajennettava merkintäkieli. Muodollisesti määritelty tietojen hierarkkinen organisointi. Tietokantaohjelmistopaketti, joka on suunniteltu toimimaan tietyllä tietokonealustalla ja käyttöjärjestelmällä. Tietokantakaavio Kartta tietokannan rakenteesta, joka sisältää kaikki kentät, taulukot ja suhteet, jotka muodostavat tietokannan tietojen tallennuskehyksen. Tietokanta, relaatiotietokanta Tietokantarakenne, joka mahdollistaa muodollisten suhteiden määrittelyn kaikkien tietokantaan tallennettujen tietoelementtien välillä. Ontologia Hallittu sanasto, jota käytetään kuvaamaan muodollisesti (meidän tarkoituksiamme varten) biologista prosessia tai kokonaisuutta. SQL Strukturoitu kyselykieli. Tietokonekieli, jota käytetään relaatiotietokantojen tiedonhakuun.

**Tulos**

Virustietokannat

**Esimerkki 1.5693**

Johdanto Surfaktanttiproteiini D:llä (SP-D) on tärkeä rooli patogeenejä vastaan annettavassa synnynnäisessä vasteessa, ja sen tuotanto on muuttunut keuhkosairauksissa. Menetelmät Tutkimme SP-D:n verenkierron tasoja 37 potilaalla, joilla oli A/H1N1-virusinfektion aiheuttama akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, ja 40 terveellä kontrollihenkilöllä. Rakennettiin Coxin logistiset regressiomallit SP-D-tasojen ja kuolemanriskin yhteyden tutkimiseksi. Tulokset Kuolleisuus 28 päivän jälkeen oli 32,42 %. Merkittävästi korkeampia SP-D-pitoisuuksia havaittiin A/H1N1-potilailla, joilla oli kuolemaan johtava lopputulos (p \ 0,05). Kun sekoittavat muuttujat oli korjattu, C250 ng/ml:n SP-D-tasot olivat yhteydessä suurentuneeseen kuolemanriskiin (HR = 8,27, 95 % CI 1,1-64,1, p = 0,043). Johtopäätökset Tuloksemme osoittivat, että korkeammat SP-D-pitoisuudet verenkierrossa liittyvät suurempaan kuolleisuusriskiin kriittisesti sairailla A/H1N1-potilailla. SP-D saattaa olla huonoa lopputulosta ennustava tekijä virusperäisessä keuhkokuumeessa.

**Tulos**

Seerumin surfaktanttiproteiini D (SP-D) on A/H1N1-virusinfektiota sairastavien potilaiden huonon lopputuloksen ennusteellinen merkkiaine.

**Esimerkki 1.5694**

Taustaa: Pneumokokki-infektion tulehdusreaktio johtuu ensisijaisesti immunoreaktiivisista bakteerin soluseinän komponenteista [lipoteikooiinihappo (LTA)]. Näitä komponentteja vapautuu akuutisti, kun pneumokokki-infektiota hoidetaan b-laktamiantibiooteilla. Tavoitteet: Oletimme, että ei-lyyttinen rifampisiinihoito verrattuna lyyyttiseen b-laktamiantibioottihoitoon heikentäisi tulehdusreaktiota potilailla, joilla on pneumokokkipneumonia. Menetelmät: PRISTINE-tutkimuksessa (Pneumonia treated with RIfampicin aTtenuates INflammation), joka on satunnaistettu, terapeuttisesti kontrolloitu, eksploratiivinen tutkimus potilailla, joilla on yhteisössä saatu pneumokokkipneumonia, tarkasteltiin LTA:n vapautumista sekä tulehduksellista ja kliinistä vastetta hoidon aikana, jossa annettiin sekä rifampisiinia että b-laktaamia, verrattuna hoitoon, jossa annettiin vain b-laktaamiantibiootteja. Tutkimus on rekisteröity Alankomaiden tutkimusrekisteriin numerolla NTR3751 (European Clinical Trials Database -tietokannan numero 2012-003067-22). Tulokset: Tutkimukseen otettiin mukaan 41 potilasta, joilla oli yleisperäinen keuhkokuume; heistä 17:llä oli pneumokokkipneumonia. LTA:n vapautuminen, LTA-välitteiset tulehdusvasteet, kliiniset tulokset, tulehduksen biomarkkerit ja transkriptioprofiilit eivät eronneet hoitoryhmien välillä. PRISTINE-tutkimus osoitti, että rifampisiinin lisääminen b-laktaamiantibioottien rinnalle on toteutettavissa yhteisön pneumokokkipneumonian hoidossa, mutta huolimatta vankasta in vitro- ja koe-eläintutkimusnäyttöä koskevasta vankasta in vitro- ja koe-eläintutkimusnäytöstä, siinä ei pystytty osoittamaan eroa plasman LTA-pitoisuuksissa ja niitä seuranneissa tulehdusreaktioissa ja kliinisissä vasteissa. Todennäköisesti ihmisen plasman inhiboiva vaikutus vaikuttaa osaltaan näiden potilaiden heikkoon immuunivasteeseen. Lisäksi LTA:n pitoisuus plasmassa voi olla liian alhainen, jotta se voisi aiheuttaa vasteen Tollin kaltaisen reseptorin 2 kautta in vitro, mutta sillä voi kuitenkin olla vaikutusta in vivo.

**Tulos**

Yhteisössä hankitun pneumokokkipneumonian ei-lyyttinen antibioottihoito ei heikennä tulehdusta: PRISTINE-tutkimus.

**Esimerkki 1.5695**

Diagnostiikan muuttuviin tarpeisiin soveltuvat alustateknologiat ovat yksi lääkinnällisten laitteiden tekniikan suurimmista haasteista. Toisaalta uusien ja monipuolisempien diagnostiikkamenetelmien kysyntä kasvaa, koska biomarkkereita ja niiden yhdistämistä sairauksiin tunnetaan yhä paremmin. Toisesta näkökulmasta katsottuna diagnostiikka hajautuu, koska päätökset voidaan tehdä nopeammin, mikä johtaa parempaan hoitomenestykseen. Näin ollen on luotava uudenlaisia teknologioita, jotka mahdollistavat moniparametrisen analyysin hoitopisteessä. Tässä katsauksen kaltaisessa artikkelissa esitellään järjestelmä nimeltä Fraunhofer ivD-platform. Se koostuu luottokortin kokoisesta patruunasta, jossa on integroituja reagensseja, antureita ja pumppuja sekä luku- ja käsittelyyksikkö. Kasetin sisällä määritys suoritetaan täysin automatisoidusti 15-20 minuutissa. Alustan avoimen rakenteen ansiosta voidaan tehdä erilaisia analyysejä, kuten vasta-aine-, serologisia tai DNA-testejä. Näistä kolmesta eri määritystyypistä annetaan erityisiä esimerkkejä järjestelmän laajan sovellettavuuden osoittamiseksi.

**Tulos**

MINIATYRISOINTI HOITOPAIKAN ANALYYSEJÄ VARTEN: ALUSTATEKNOLOGIA LÄHES KAIKKIIN BIOLÄÄKETIETEELLISIIN MÄÄRITYKSIIN.

**Esimerkki 1.5696**

IgE on allergisten sairauksien keskeinen välittäjäaine. Silti ihmisen IgE-repertuaarin koostumuksen monet yksityiskohdat ovat, toisin kuin muiden vasta-aineiden isotyyppien, huonosti määriteltyjä. Ihmisen IgE:n alhainen määrä verenkierrossa ja IgE:tä tuottavien B-solujen harvinaisuus ovat tärkeitä syitä tähän tietämättömyyteen. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä tietämyksestä näistä repertuaareista sekä niiden monimutkaisuuden että aktiivisuuden osalta, ja viime vuosina on hankittu tietoa, joka korvaa vaikeudet, joita ihmisen IgE:n molekyylitason yksityiskohtien tutkimisessa on ollut. Tarkastelemme myös todennäköistä tulevaa kehitystä, esimerkiksi sekvensointitekniikan ja menetelmien kehittymistä, joiden avulla voidaan eristää lisää IgE:tä jäljitteleviä allergeenispesifisiä ihmisen vasta-aineita, sillä tämä varmasti tukee ihmisen IgE:n ymmärtämistä ihmisperäisten sairauksien yhteydessä tulevina vuosina.

**Tulos**

Ihmisen IgE-repertuaari

**Esimerkki 1.5697**

Konservoiduimman ORF1b:n 39-terminaalinen domeeni kolmessa neljästä Nidovirales-luokan suvusta (paitsi Arteriviridae-suvussa) koodaa (oletettavaa) 29-O-metyylitransferaasia (29-O-MTase), joka tunnetaan Coronaviridae-suvussa nimellä ei-rakenteellinen proteiini (non structural protein, nsp) 16 ja joka osallistuu nidovirusten mRNA:iden 59-korkkirakenteen metylointiin. Kuten koronavirusten transkripteillä, myös arterivirusten mRNA:lla oletetaan olevan 59 cap -rakenne, vaikka tähän mennessä ei ole tunnistettu yhtään MTaasi-kandidaattia. Tämän tietovajeen korjaamiseksi analysoimme arterivirusten tuntematonta nsp12:ta, joka sijaitsee ORF1b-asemassa, joka vastaa nidoviruksen 29-O-MTaasin (coronavirus nsp16) asemaa. Perusteellisessa bioinformatiikka-analyysissämme nsp12:sta vahvistettiin, että proteiini on perhespesifinen, vaikka se on eronnut paljon kauemmaksi kuin muut nidovirusten ORF1b-koodatut proteiinit, mukaan lukien Coronaviridae-heimon proteiinit. Vain yksi muuttumaton ja useita osittain konservoituneita, pääasiassa aromaattisia jäännöksiä tunnistettiin nsp12:ssa, joka saattaa omaksua rakenteen, jossa a- ja b-juosteet vuorottelevat, mikä on organisaatio, jota esiintyy myös tunnetuissa MTaaseissa. Tilastollisesti merkittävää samankaltaisuutta nsp12:n ja kaksi kertaa suuremman koronaviruksen nsp16:n välillä ei kuitenkaan havaittu, emmekä voineet havaita MTaasiaktiivisuutta biokemiallisissa määrityksissä, joissa käytettiin rekombinantti hevosen arteriittiviruksen (EAV) nsp12:ta. Lisäanalyysimme osoitti, että tämä alayksikkö on välttämätön tämän prototyyppisen arteriviruksen replikaatiolle. Arvioimme käänteisen genetiikan avulla 25 substituution vaikutusta 14:ssä kohdassa, jolloin viruksen fenotyypit vaihtelivat WT:n kaltaisesta elinkyvyttömään. Erityisesti muuttumattoman fenyylialaniinin 109 korvaaminen tyrosiinilla oli tappavaa. Päättelimme, että nsp12:lla on olennainen rooli EAV:n replikaatiossa, mahdollisesti toimimalla toisen entsyymin kofaktorina.

**Tulos**

Arteriviruksen nsp12 ja koronaviruksen nsp16 29-O-metyylitransferaasi: kahden nidoviruksen pp1ab-polyproteiinin C-terminaalisten pilkkoutumistuotteiden vertailu.

**Esimerkki 1.5698**

Tavoite - Arvioida, vaikuttaako multipleksinen polymeraasiketjureaktio (mPCR) ja muu kuin MPCR-testi antibioottien käyttöön, rintakehän röntgenkuvaukseen ja eristämistoimenpiteisiin. Tutkimusasetelma - Vertailimme takautuvasti antibioottien, rintakehän röntgenkuvausten ja eristämistoimenpiteiden käyttöä alle 18-vuotiailla potilailla (pois lukien vastasyntyneet), jotka joutuivat sairaalahoitoon tertiäärisessä lähetekeskuksessa, jossa testattiin hengitystiepatogeenejä päivystysosastolla tai kahden ensimmäisen sairaalapäivän aikana, kahden jakson aikana: Tulokset: MPCR-ryhmään kuuluvat potilaat (n=2430) olivat vanhempia, heillä oli monimutkaisempia kroonisia sairauksia ja heidät otettiin useammin PICU:lle kuin ei-MPCR-ryhmään kuuluvat (n=2349). MPCR-ryhmään kuuluvilla oli enemmän positiivisia testejä (42,4 % vs. 14,4 %, p<0,01), he saivat vähemmän antibioottipäiviä (4 vs. 5 antibioottipäivän mediaani, p<0,01), heille tehtiin vähemmän rintakehän röntgenkuvauksia (59 % vs. 78 %, p<0,01) ja heidät eristettiin pidempään (20 vs. 0 eristystunnin mediaani, p<0,01) verrattuna ei-MPCR-ryhmään. Monimuuttujaregressiossa MPCR:llä testatut potilaat saivat harvemmin antibiootteja ≥ 2 päivän ajan (OR 0,5, 95 % CI 0,5-0,6), rintakehän röntgenkuvauksen sisäänoton yhteydessä (OR 0,4, 95 % CI 0,3-0,4) ja joutuivat todennäköisemmin eristykseen ≥ 2 päivän ajaksi (OR 2,4, 95 % CI 2,1-2,8) verrattuna ryhmään, jossa ei ollut MPCR:ää.

**Tulos**

Hengityselinten taudinaiheuttajien monitekijäisen polymeraasiketjureaktiotestauksen vaikutus terveydenhuollon resurssien käyttöön pediatristen sairaalahoitopotilaiden kohdalla HHS Public Access (julkinen saatavuus)

**Esimerkki 1.5699**

Suuren läpimitan molekyyliprofilointi ja laskennallinen biologia muuttavat virologiaa, sillä ne antavat uudenlaisen käsityksen isännän merkityksestä viruksen patogeneesissä ja tarjoavat ennennäkemättömiä mahdollisuuksia parempaan diagnostiikkaan, terapiaan ja rokotteisiin. Tässä artikkelissa esitämme tilannekuvan systeemivirologian kehityksestä, joka ulottuu globaalista geeniekspressioprofiloinnista ja tautitilanteen merkkipaaluista geometriaan perustuviin laskentamenetelmiin, jotka lupaavat uusia terapiakohteita, yksilöllistä lääketiedettä ja syvempää ymmärrystä siitä, miten virukset aiheuttavat tauteja. Näiden tavoitteiden saavuttamiseksi pipettien ja petrimaljojen on yhdistettävä voimansa matematiikan ja laskennallisen biologian voimien kanssa.

**Tulos**

SYSTEEMIVIROLOGIA: ISÄNNÄN OHJAAMAT LÄHESTYMISTAVAT VIRUSPATOGENEESIIN JA LÄÄKKEIDEN KOHDENTAMISEEN.

**Esimerkki 1.5700**

Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) on erittäin tarttuva coronavirus, joka aiheuttaa vakavaa ripulia ja kuolemaa vastasyntyneille porsaille. PEDV:tä vastaan neutraloivilla vasta-aineilla annettava passiivinen immunisaatio on tehokas ennaltaehkäisevä toimenpide. Tässä tutkimuksessa PEDV:tä vastaan tarkoitettuja yksiketjuisia fragmenttimuuttujavasta-aineita (scFv-vasta-aineita) seulottiin sian scFv-fage display -kirjastosta. Neljän biopanning-kierroksen jälkeen jatkotutkimuksiin valittiin scFv-vasta-aineet, joilla oli suurempi affiniteetti PEDV-vasta-aineeseen. ScFv-geenit kloonattiin ekspressioplasmidiin rekombinanttiproteiinin ilmentämistä varten. Näiden scFv:iden osoitettiin estävän PEDV:n infektiivisyyttä plakkipelkistysneutralisaatiomäärityksellä. Immunofluoresenssimääritys (IFA) osoitti, että näiden scFv:iden tunnistamat epitoopit olivat piikkiproteiinin S1-alueella. Lisäksi tutkittiin scFv:iden mahdollisuuksia ehkäistä PEDV-infektioita porsaissa. Suun kautta annetuilla scFv:illä ei esiintynyt lainkaan tai lieviä kliinisiä oireita, viruksen irtoaminen oli huomattavasti vähäisempää, kuolleisuutta ei esiintynyt eikä suolistovaurioita esiintynyt. Kenttäkäytössä kävi myös ilmi, että scFv:iden oraalinen anto lisäsi merkittävästi porsaiden eloonjäämisastetta. Tietomme tukevat scFv:iden mahdollista roolia PEDV-infektioiden ehkäisyssä ja hoidossa. virulentit variantit korostavat, että on tärkeää kehittää tehokas menetelmä niiden leviämisen ja tartunnan hallitsemiseksi. PEDV kuuluu alfa-koronavirus-sukuun, joka kuuluu Coronaviridae-heimoon Nidovirales-järjestyksessä [3,10]. PEDV:llä on noin 28 kb:n kokoinen yksisäikeinen, positiivisen entsyymin omaava RNA-genomi, joka koodaa seitsemää avointa lukukehystä (ORF 1a/1b ja ORF 2-6) [11] . Niistä ensimmäinen geeni ORF 1a/1b koodaa suuria replikaasipolyproteiineja, jotka prosessoidaan tuottamaan 16 ei-rakenteellista proteiinia (nsp1-nsp16) [12] . ORF 2, -3, -4, -5 ja -6 koodaavat rakenteellisia/apuproteiineja, mukaan lukien piikkiproteiini (S), ei-rakenteellinen apuproteiini, kuoriproteiini (E), membraaniproteiini (M) ja nukleokapsidiproteiini (N) [13] . S-proteiini on tyypin I glykoproteiini, jolla on ratkaiseva rooli viruksen kiinnittymisessä, tunkeutumisessa, reseptorien sitoutumisessa, solukalvon fuusioitumisessa ja neutraloivien vasta-aineiden indusoimisessa [14, 15] . S-proteiini voidaan pilkkoa S1- (jäännökset 1-789) ja S2-alayksiköiksi (jäännökset 790-1386) isännän proteaasin avulla [16] . S1-alayksikkö sisältää N-terminaalisen domeenin (NTD, jäännökset 1-233), jolla on sialiinihappoa sitova aktiivisuus, ja C-terminaalisen domeenin (CTD, jäännökset 253-638), joka kiinnittyy solupintareseptoriin (esim. aminopeptidaasi N (APN)). [17]. S2-alayksikkö välittää viruksen ja solukalvon fuusiointia [16] . S-proteiini on erinomainen kohde rokotteen kehittämiselle suojaavan immuniteetin indusoimiseksi PEDV:tä vastaan. Useat tutkimukset ovat vahvistaneet, että vasta-aineet, erityisesti piikkiproteiinia ilmentävän rokotteen stimuloimat neutraloivat vasta-aineet, pystyvät suojaamaan isäntää PEDV-infektiolta [18, 19] . Lisäksi neutraloivia vasta-aineita PEDV:tä vastaan voidaan kehittää passiivisen suojan ehdokkaiksi. Lee ym. raportoivat, että munankeltuaisvasta-aine (IgY) piikkiproteiinin S1-domeenia vastaan suojaa vastasyntyneitä porsaita tehokkaasti PEDV:ltä, mikä tukee vasta-ainereagenssien potentiaalia profylaktisena tai terapeuttisena aineena suojata porsaita PEDV-infektiolta [20] . Geneettisesti muunnettuja rekombinantteja vasta-ainefragmentteja käytetään yhä useammin lääketieteellisessä diagnostiikassa ja hoidossa monissa sairauksissa. Yksiketjuinen fragmenttimuuttuja (ScFv), jota kutsutaan myös yksiketjuiseksi vasta-aineeksi, on yksi suosituimmista geneettisesti muunnettujen vasta-aineiden tyypeistä [21, 22] . ScFv koostuu muuttuvasta kevyestä ketjusta (V L ) ja raskaasta ketjusta (V H ), jotka on yhdistetty lyhyellä peptidilinkkerillä [23] . ScFv:n etuja ovat sen pieni koko, alhainen immunogeenisuus, korkea spesifisyys ja kyky olla geneettisesti muunneltu. ScFv:tä voidaan tuottaa bakteerien ekspressiojärjestelmissä laajamittaista tuotantoa varten. Vaikka scFv on pienempi kuin täyspitkä IgG, se säilyttää täydellisen antigeenin sitoutumiskohdan [24] . Useita scFv:itä on tuotettu virusinfektioiden torjumiseksi, mukaan lukien scFv:t kanan tarttuvaa bursaalitaudin virusta vastaan, scFv:t, jotka kohdistuvat ihmisen influenssavirus H5N1:een, ja scFv:t Newcastlen tautiviruksen fosfoproteiinia vastaan [25] [26] [27] [28] . Näin ollen scFv:tä pidetään potentiaalisena reagenssina virustautien ehkäisyssä ja hoidossa. Tällä hetkellä ei ole raportoitu sian scFv:iden valinnasta sian patogeenin torjumiseksi. Tässä tutkimuksessa rakensimme scFv-fage display -kirjaston käyttäen PEDV:llä indusoitujen porsaiden perifeerisen veren lymfosyyttejä. PEDV:tä vastaan tarkoitetut scFv:t valittiin ja niiden neutralointitehokkuus arvioitiin. Lisäksi vahvistimme, että PEDV:n scFv:iden neutralointimekanismi tapahtui sitoutumalla viruksen piikkiproteiiniin. Lisäksi tutkittiin scFv:iden immunoprofylaktisia ja terapeuttisia ominaisuuksia vastasyntyneillä porsailla PEDV-infektiota vastaan. Tuloksemme luovat perustan scFv-pohjaisten lääkkeiden kehittämiselle PEDV-infektion ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Materiaalit ja menetelmät 2.

**Tulos**

Sian epidemiallisen ripuliviruksen piikkiproteiiniin kohdistuvat yksiketjuiset scFv-vasta-aineet suojaavat porsaita virusinfektiolta.

**Esimerkki 1.5701**

Nykyinen COVID-19-pandemia on aiheuttanut dramaattisen puutteen maskeista ja muista henkilökohtaisista suojavarusteista (PPE) sairaaloissa ympäri maailmaa [1] . Yksi erityisen kysytty henkilökohtaisten suojainten osa on kertakäyttöiset N95-kasvonaamarit. Tilanteen helpottamiseksi on tutkittu ja ehdotettu monia N95-naamarin sterilointimenetelmiä, joiden avulla toivotaan pystyttävän käyttämään naamareita turvallisesti uudelleen [2] . Naamareita uudelleensteriloitaessa on otettava huomioon kaksi tärkeää näkökohtaa: (1) sterilointimenetelmä tappaa tehokkaasti patogeenit, jotka tunkeutuvat naamarin kuituihin, ja (2) menetelmä ei heikennä N95-suodattimien toiminnallista eheyttä. Tutkimme koboltti-60 ( 60 Co) -gammasäteilytystä menetelmänä, jolla voidaan steriloida tehokkaasti ilman, että maski hajoaa. Merkittävä kirjallisuus tukee gammasäteilyn käyttöä sterilointimenetelmänä, ja SARS-CoV:n viruksen inaktivointia on raportoitu korkeintaan 10 kGy:n annoksilla [3] , ja muut tutkimukset tukevat 5 kGy:n annosta monille virustyypeille [4]. On kuitenkin esitetty huoli siitä, että säteily vahingoittaa maskin sisällä olevaa kuitumateriaalia erityisesti aiheuttamalla polymeerien ristisilloittumista, mikä johtaa halkeiluun ja hajoamiseen asennuksen ja/tai käyttöönoton aikana [5, 6]. Joukko 3M 8210- ja 9105-maskeja säteilytettiin MIT:n 60 Co-säteilyttimellä. Kolme maskia kummastakin tyypistä sai 0 kiloGray (kGy), 10 kGy ja 50 kGy noin 1,3 MeV:n gammasäteilyä pyöreistä kobolttilähteistä annosnopeudella 2,2 kGy tunnissa. Tämän sterilointimenettelyn jälkeen säteilytetyt naamarit läpäisivät OSHA:n Gersonin laadullisen sovitustestin QLFT 50 (sakkariinilaite) [7], kun ne puettiin oikein, joka suoritettiin Brigham and Women's Hospitalissa sokkoutetussa tutkimuksessa, joka toistettiin kolmena kappaleena. Maskien 0,3 µm:n hiukkasten suodatus heikkeni kuitenkin merkittävästi jopa 10 kGy:n säteilyllä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että gammasäteilyä ja mahdollisesti kaikkea ionisoivaa säteilyä vastaan käytetään kertakäyttöisten N95-maskien sterilointimenetelmää. Vielä tärkeämpää on, että ne puhuvat sen puolesta, että maskin eheyttä ei arvioitaisi pelkästään laadullisella sopivuustestillä.

**Tulos**

KERTAKÄYTTÖISET N95-MASKIT LÄPÄISEVÄT LAADULLISEN SOPIVUUSTESTIN, MUTTA NIIDEN SUODATUSTEHOKKUUS ON HEIKENTYNYT KOBOLTTI-60 GAMMASÄTEILYTYKSEN JÄLKEEN.

**Esimerkki 1.5702**

Koska matkailijamäärien tarkka ennustaminen on erittäin tärkeää matkailun potentiaalisen kysynnän suunnittelun ja matkailuinfrastruktuurin parantamisen kannalta, on kehitetty erilaisia matkailijamäärien ennustamismenetelmiä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on soveltaa ANFIS-mallia (adaptive network-based fuzzy inference system) Taiwaniin saapuvien matkailijoiden määrän ennustamiseen ja osoittaa mallin ennustuskyky. Absoluuttisten prosentuaalisten keskivirheiden ja tilastollisten tulosten perusteella voidaan todeta, että ANFIS-mallin ennustuskyky on parempi kuin sumean aikasarjan mallin, harmaan ennusteen mallin ja muunnetun Markovin jäännösmallin. Näin ollen ANFIS-malli on lupaava vaihtoehto matkailijoiden saapumisten ennustamiseen. Käytämme ANFIS-mallia myös ennustamaan Japanista, Hongkongista ja Macaosta sekä Yhdysvalloista Taiwaniin saapuvien matkailijoiden kuukausittaisia saapumisia.

**Tulos**

Matkailijoiden saapumisten ennustaminen mukautuvaan verkkoon perustuvan sumean päättelyjärjestelmän avulla.

**Esimerkki 1.5703**

Taustaa: Yhdysvaltain tautienvalvonta- ja ehkäisykeskukset suosittelivat, että kaikki päivystyspoliklinikan (ED) potilaat tutkittaisiin matkaseulonnassa EVD:n maahantuonnin riskitekijöiden varalta. Tavoitteet: Pyrimme määrittämään suositellun matkaseulontaprotokollan yleisen noudattamisasteen ja tunnistamaan tekijät, jotka liittyvät protokollan noudattamatta jättämiseen. Menetelmät: Suoritimme monikeskuksisen, retrospektiivisen analyysin matkaseulontaohjelman noudattamisesta akateemisessa sairaalassa ja kolmessa siihen liittyvässä kunnallisessa sairaalassa. Regressiomallilla tunnistettiin potilaiden ja sairaaloiden tekijät, jotka liittyivät noudattamatta jättämiseen. Tulokset: Analyysiin sisällytetyistä 147 062 potilaasta 93,7 prosentilla (n = 137 834) oli suoritettu matkaseulonta. Tunnistimme useita potilaiden ominaisuuksia, jotka todennäköisimmin jäivät seulontaprotokollan ulkopuolelle - potilaat, joilla oli heikko englannin kielen taito, potilaat, jotka saapuivat ambulanssin tai helikopterin kautta, ja potilaat, joilla oli vakavampi sairaus tai vamma alkuperäisen luokittelun perusteella. Päätelmät: Näitä tuloksia olisi hyödynnettävä, jotta voidaan parantaa matkustajien seulontaprotokollan noudattamista tulevien uusien tartuntatautiuhkien varalta. Ó

**Tulos**

Alkuperäislähetykset YLEISEN MATKUSTUSSEULONNAN TOTEUTUMINEN HÄTÄTILANTEESSA EPIDEMIAN KANSSA EBOLAVIRUSTAUDIN KANSSA

**Esimerkki 1.5704**

Tässä esitämme kattavan in vitro -luonnehdinnan gramidiamiini-S-syntetaasi GrsB:n irrotetusta iteratiivisesta, bimodulaarisesta PCP-TE:stä, joka pystyy toimimaan sekä ligointi- että syklisointikatalysaattorina. Natiivien pentapeptidyylitioesterisubstraattien avulla GrsB:n PCP-TE katalysoi dimerisaation ja sitä seuraavan dekapeptidilaktaamin gramikidiini S:n muodostumisen. Mielenkiintoista on, että lineaarisen dekapeptidyyli-SNAC:n havaitseminen entsyymiriippuvaisena välituotteena tukee in vivo iteratiivista mekanismia, jossa kaksi pentapeptidiä, joista toinen on sitoutunut esterinä TE-domeenin aktiivisen alueen seriiniin ja toinen on sitoutunut tioesterinä viereiseen pan-PCP:hen, ligoituvat dekapeptidyyli-pan-PCP:ksi, joka myöhemmin siirtyy viereiseen TE-domeeniin ja syklisoituu. Lisäksi GrsB PCP-TE voi käsitellä eri pituisia substraatteja, mikä johtaa paitsi dimerisaatioon myös trimerisaatioon ja eri rengaskokojen muodostumiseen.

**Tulos**

Iteratiivinen gramisidiini-S-tioesteraasi katalysoi peptidiliitoksen ja syklisoinnin

**Esimerkki 1.5705**

Lohen tarttuva anemiavirus (ISAV) on kalojen ortomyxovirus, joka aiheuttaa vakavan taudin viljellyssä merilohessa (Salmo salar L.). Viruksen pintaglykoproteiini hemagglutiniiniesteraasi (HE) vastaa sekä viruksen kiinnittymisestä että vapautumisesta. ISAV HE:n laskennallisessa homologiaan perustuvassa rakenneanalyysissä hyödynnettiin samankaltaisuutta naudan ja sian toroviruksen hemagglutiniiniesteraasin (BToV HE, PToV HE), naudan koronaviruksen HE:n (BCoV HE) ja influenssa C:n hemagglutiniiniesteraasin fuusioproteiinien (InfC HEF) kanssa. Analyysissä selvitettiin proteiinin rakenteellisia näkökohtia ja tunnistettiin ISAV HE:n aktiivisuuden kannalta tärkeitä piirteitä. Sekretoristen HE-proteiinien (recHE) rekombinantti-ekspression ja -puhdistuksen avulla esitetään ensimmäistä kertaa ISAV HE -molekyylien osoittamien entsymaattisten aktiivisuuksien reseptorisitoutumista ja kvantitatiivisia analyysejä. Kolme erilaista recHE-molekyyliä rakennettiin: yksi edustaa erittäin virulenttia isolaattia, toinen matalan virulentin isolaattia, kun taas kolmannessa entsyymin katalyyttiseen kohtaan lisättiin mallin perusteella päätelty Ser 32:sta Ala 32:een aminohapon korvaus. Kolme aminohappoeroa korkea- ja matalavirulenttien varianttien välillä, joista kaksi sijaitsi oletetulla reseptoria sitovalla domeenilla ja yksi esteraasidomeenilla, eivät vaikuttaneet reseptoria sitovaan tai vapauttavaan aktiivisuuteen. Sitä vastoin Ser 32 -aminohapon substituutio poisti entsymaattisen aktiivisuuden kokonaan, kun taas reseptorin sitoutuminen lisääntyi, kuten havaittiin Atlantin lohen punasolujen agglutinaation avulla. Tämä osoittaa, että seriinillä on olennainen merkitys entsyymin katalyyttisessä kohdassa. Yhteenvetona voidaan todeta, että ISAV HE:n rakenneanalyysi yhdessä valittujen recHE-proteiinien kanssa antoi tietoa rakenne-toimintasuhteista ja avaa mahdollisuuksia jatkotutkimuksiin, joilla pyritään selvittämään ISAV:n virulenssin molekyylitekijöitä.

**Tulos**

Lohen tarttuvan anemiaviruksen hemagglutiniiniesteraasin rakenteellinen ja toiminnallinen analyysi

**Esimerkki 1.5706**

Arenavirukset ja hantavirukset aiheuttavat vakavia tauteja ihmisille. Niiden leviämiseen tarvittavista isäntäproteiineista tiedetään vain vähän. Tunnistimme ihmisproteiineja, jotka ovat vuorovaikutuksessa prototyyppisen arenaviruksen ja hantaviruksen glykoproteiinien (GP) kanssa, ja osoitimme, että lektiini endoplasmisen retikulumin (ER) ja Golgin väliosaston 53 kDa:n proteiini (ERGIC-53), joka on glykoproteiinien kulkeutumiseen varhaiseen eksosyyttiseen reittiin tarvittava rahtireseptori, assosioituu arenaviruksen, hantaviruksen, koronaviruksen, ortomyxoviruksen ja filoviruksen GP:n kanssa. ERGIC-53 sitoutuu arenaviruksen GP:hen lektiinistä riippumattoman mekanismin avulla, kulkeutuu arenaviruksen nuppuuntumiskohtiin ja sisällytetään virioneihin. ERGIC-53:ta tarvitaan arenaviruksen, koronaviruksen ja filoviruksen lisääntymiseen; jos sitä ei ole, GP:tä sisältäviä viruspartikkeleita muodostuu, mutta ne eivät ole tarttuvia, mikä johtuu osittain siitä, että ne eivät pysty kiinnittymään isäntäsoluihin. Olemme siis tunnistaneet patogeenien ERGIC-53-ligandien luokan, lektiinistä riippumattoman perustan niiden liittymiselle ERGIC-53:een ja ERGIC-53:n roolin useiden erittäin patogeenisten RNA-virusperheiden leviämisessä.

**Tulos**

Solunsisäistä ERGIC-53-kuormareseptoria tarvitaan tarttuvien arenavirus-, koronavirus- ja filovirushiukkasten tuottamiseen.

**Esimerkki 1.5707**

Monista tutkimusvuosista huolimatta ihmisen DNA-rokotteet eivät ole vielä lunastaneet varhaisia lupauksiaan. Viimeisten 15 vuoden aikana on kehitetty ja testattu useita sukupolvia DNA-rokotteita prekliinisissä malleissa ennaltaehkäiseviä ja terapeuttisia sovelluksia varten tartuntatautien ja syövän alalla, mutta ne ovat epäonnistuneet kliinisessä tutkimuksessa. Vaikka DNA-rokotteet ovatkin saaneet menestyksekkäästi luvan eläinlääkinnällisiin sovelluksiin, niiden heikko immunogeenisuus ihmisillä verrattuna perinteisiin proteiinipohjaisiin rokotteisiin on estänyt niiden edistymistä. DNA-rokotteiden tehoa on yritetty parantaa monilla strategioilla, kuten tehokkaampien promoottorien käytöllä ja kodonien optimoinnilla, perinteisten tai geneettisten adjuvanttien lisäämisellä, elektroporaatiolla, ihon sisäisellä annostelulla ja erilaisilla prime-boost-strategioilla. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto DNA-rokoteteknologian kehityksestä ja pyritään vastaamaan kysymykseen, milloin DNA-rokotteet voidaan lopulta hyväksyä ihmisravinnoksi. DNA-rokotteet koostuvat bakteeriplasmidista, joka koodaa haluttua antigeenia vahvan eukaryoottisen promoottorin, kuten CMV:n intronin A, ohjaamana. Isäntäsolut voidaan transfektoida eri reittejä pitkin, kuten injektoimalla plasmidi lihakseen tai dermikseen tai levittämällä se limakalvoille. DNA-rokotteilla on useita etuja (laatikko 1) verrattuna tavanomaisiin eläviin virus- tai proteiinialayksikkörokotteisiin, koska ne mahdollistavat antigeenin ilmentämisen APC:ssä, jotka käsittelevät antigeenin epitooppeja MHC-luokan I- ja II-molekyyleissä ja esittelevät ne, mikä saa aikaan soluvälitteisen immuniteetin. Plasmidien valmistaminen on nopeaa ja kustannustehokasta verrattuna rekombinanttiproteiineihin, eikä siihen liity ongelmia, kuten proteiinien vääränlaista taittumista. DNA on erittäin stabiili ja joustava, mikä mahdollistaa plasmidisekvenssien helpon muokkaamisen, mikä voi olla tärkeää esimerkiksi pandemian aikana, kun rokotteen suunnittelun nopeus on ensiarvoisen tärkeää.

**Tulos**

DNA-rokotteiden tehoa parantavat teknologiat NIH Public Access NIH-PA Author Manuscript DNA-rokotteiden vaikutustapa (Mode of action of DNA vaccines)

**Esimerkki 1.5708**

Virukset manipuloivat solubiologiaa hyödyntääkseen monosyyttejä/makrofageja leviämisen, kudoksissa pysymisen pitkällä aikavälillä ja viruksen lisääntymisen välineinä. Virukset pääsevät soluihin endosytoosin, fagosytoosin, makropinosytoosin tai kalvofuusion kautta. Näillä prosesseilla on tärkeä rooli näiden taudinaiheuttajien patogeneesiin vaikuttavissa mekanismeissa ja viruksen genomin pysyvyyden ja latenssin aikaansaamisessa. Virusinfektioon monosyytit reagoivat lisääntyneellä proinflammatoristen signaalimolekyylien ilmentymisellä ja antiviraalisilla vasteilla, kuten on osoitettu influenssa-, Chikungunya-, ihmisen herpes- ja Zika-virusten tapauksessa. Ihmisen immuunikatovirus käynnistää akuutin tulehduksen paikan päällä infektion varhaisvaiheessa, mutta infektion myöhemmissä vaiheissa tapahtuu siirtyminen M1:stä M2:een. Sytomegalovirus luo tasapainon pro- ja anti-inflammatoristen prosessien välille indusoimalla tietyn fenotyypin M1/M2-jatkumossa. Vaikka infektoituneet makrofagit helpottavat tulehdusta, niissä esiintyy yleensä poistettua apoptoosia ja rajoitettua sytopaattista vaikutusta, mikä ylläpitää virustuotantoa. Suurin osa tässä katsauksessa käsitellyistä viruksista käyttää monosyyttejä/makrofageja varastona, mutta tietyt virukset käyttävät näitä soluja tuottavaan replikaatioon. Tässä katsauksessa keskitytään virusten sopeutumiseen monosyytteihin/makrofageihin pääsemiseksi, immuunipakoon, tartunnan saaneiden solujen uudelleenohjelmointiin ja isäntäsolujen vasteeseen.

**Tulos**

Monosyytit ja makrofagit virusten kohteina ja reservoireina Molekyylitutkimukset Monosyytit ja makrofagit virusten kohteina ja reservoireina

**Esimerkki 1.5709**

Sian epidemiaripulivirus (PEDV) kohdistuu sikojen suolen limakalvoihin. PEDV:n invaasiolta suojaamiseksi käytetään tehokkaasti limakalvo-rokotetta. Tässä tutkimuksessa tuotimme rekombinanttisen adenovirusrokotteen, joka koodaa lämpöherkkää enterotoksiinia B (LTB) ja PEDV:n neutralisoivaa ydinepitooppia (COE) (rAd-LTB-COE). LTB-COE-fuusioproteiini ekspressoitiin onnistuneesti rekombinantilla adenoviruksella HEK293-soluissa, ja rokotekandidaatin immunogeenisuutta arvioitiin BALB/c-hiirillä ja porsailla. Kolme lihaksensisäistä tai suun kautta annettavaa rAd-LTB-COE-rokotusta kahden viikon välein saivat aikaan voimakkaan humoraalisen ja limakalvojen immuunivasteen. Lisäksi immunisoiduilla hiirillä edistettiin soluvälitteistä immuunivastetta, ja neutraloiva vasta-aine esti sekä rokotekannan että kehittyvän PEDV-isolaatin. Possuilla tehdyt immunisaatiokokeet osoittivat, että rAd-LTB-COE oli immunogeeninen ja sai aikaan hyvät immuunivasteet porsaissa. Lisätutkimuksia tarvitaan rAd-LTB-COE:n tehokkuuden arvioimiseksi erittäin virulenttia PEDV-haastetta vastaan.

**Tulos**

Rekombinantti adenovirus, joka kantaa sian epidemian ripuliviruksen neutralisoivaa ydinepitooppia ja Escherichia coli -bakteerin lämpöherkkää enterotoksiinia B, limakalvo-rokotteena.

**Esimerkki 1.5710**

SARS-koronaviruksen leviämistavat näyttävät olevan pisaroiden, läheisen kosketuksen ja ruumiinlihan välityksellä, vaikka ilmateitse tapahtuvaa leviämistä ei ole suljettu pois. Tämä asettaa hammashoitohenkilökunnan selvästi riskiryhmään, koska he työskentelevät potilaidensa läheisyydessä käyttäen pisaroita ja aerosoleja tuottavia menetelmiä. Vaikka yleisten varotoimenpiteiden periaatetta kannatetaan ja noudatetaan laajalti hammaslääkärikunnassa, tämän erittäin tarttuvan taudin leviämisen hillitsemiseksi saatetaan tarvita muita varotoimenpiteitä, joita kutsutaan tavanomaisiksi varotoimenpiteiksi. Potilaiden arvioinnissa olisi kysyttävä viimeaikaisista matkoista SARS-tartunta-alueille ja potilaiden kontakteista, kuumeesta ja hengitystieinfektioiden oireista. On otettava käyttöön erityisiä hoitoprotokollia ja muutettuja toimenpiteitä, joilla säännellään pisara- ja aerosolikontaminaatiota hammaslääkärin vastaanotolla, ja niihin voi kuulua pisara-/aerosolituotannon vähentäminen tai välttäminen, hoitokentän desinfiointi, kumipadon käyttö, toimenpidettä edeltävä antiseptinen suuvesi sekä saastuneen huoneilman laimentaminen ja tehokas poistaminen. Aerosolien syntyyn johtavat nielemis-, yskimis- tai oksentamisrefleksit olisi myös estettävä.

**Tulos**

PRAKTIIKKA Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) ja BKT. Osa II: Vaikutukset BKT:hen

**Esimerkki 1.5711**

Tutkimme päivystyskäyntejä vaativien lasten traumaattisten vammojen esiintyvyyttä ja ominaisuuksia täydentävällä lähestymistavalla, jossa käytimme sekä valtakunnallista otosta että yhden laitoksen tietoja. Korean kansallisen sairausvakuutuksen jakopalvelun (n = 35 064, 10 114 909 satunnaisotannalla poimittua tapausta kansallisen sairausvakuutuksen korvaushakemusrekisteristä) ja kirjoittajien laitoksen (n = 39 228) 10 vuoden aikana traumaattisten vammojen saaneiden lasten (< 15-vuotiaat) tietoja tarkasteltiin takautuvasti. Vammojen esiintyvyyttä ja ominaisuuksia tutkittiin molempien tietokokonaisuuksien avulla; lisäksi vammaympäristöjä koskevia yksityiskohtaisia tietoja tutkittiin yksittäisen laitoksen tietojen avulla. Tulokset olivat samankaltaisia molemmissa aineistoissa. Vammojen esiintyvyys lisääntyi tutkimusjakson aikana; pää loukkaantui yleisimmin, kun taas vartaloon tai proksimaalisiin raajoihin sattui harvoin vammoja; alle 5-vuotiailla lapsilla matalaenergisten päävammojen osuus oli yli 50 prosenttia tapauksista, mutta vanhemmilla lapsilla matalan raajan vammojen ja murtumien esiintyvyys lisääntyi. Yksittäisen laitoksen tiedot osoittivat, että sisäleikkipuistoon ja trampoliiniin liittyvien vammojen osuus lisääntyi nopeasti tutkimusjakson aikana, ja ulkovammat ja kausivaihtelut (suurin osa vammoista touko- ja kesäkuussa) olivat merkittävämpiä vanhemmilla lapsilla. Molempien tietokokonaisuuksien samankaltaisuuksien perusteella yksittäisten laitosten aineistosta saadut yksityiskohtaiset tulokset lasten traumaattisista vammoista voidaan yleistää kansallisesti riittävän ulkoisen validiteetin avulla. Traumaattisten vammojen ehkäisemiseksi voi olla tehokkaampaa käyttää suojavarusteita, jotka peittävät pään ja distaaliset raajat kuin vartalon tai proksimaaliset raajat; yksinkertaiset vaatteet, kuten lippikset, voisivat ehkäistä monia esikoululaisten vammoja. Vanhemmilla lapsilla tarvitaan turvallisuusohjeita ulkoilmaurheilua ja vapaa-ajan toimintaa varten. Lasten traumaattisten vammojen lisääntyminen voi osittain selittyä sisäleikkikenttien lisääntyneellä saatavuudella ja trampoliinien asentamisella. Ennaltaehkäiseviä ohjeita on noudatettava tiukemmin. Vähäenergiset vammat (eli pinnalliset vammat, kuten hiertymät tai avoimet haavat, kuten repeämät) olivat yleisin vammatyyppi alle 5-vuotiailla lapsilla. Vaikka murtuma on harvinainen vammatyyppi pienillä lapsilla, se oli suhteellisen yleinen >5-vuotiailla lapsilla, ja siitä tuli yleisin vammatyyppi >11-vuotiailla lapsilla (lihavoitu fontti). Tiedot esitetään n (%).

**Tulos**

Etelä-Korean päivystyspoliklinikoilla käyvien lasten traumaattisten vammojen ominaisuudet ja suuntaukset: Retrospektiivinen sarjapoikkileikkaustutkimus, jossa käytettiin sekä valtakunnallista otosta että yksittäisen laitoksen tietoja.

**Esimerkki 1.5712**

Viime vuosikymmenen aikana in vitro -tautien mallintaminen on lisääntynyt räjähdysmäisesti, erityisesti organoidien kehittäminen. Nämä kantasoluista peräisin olevat itseorganisoituvat kudokset tarjoavat ainutlaatuisen järjestelmän, jonka avulla voidaan tutkia mekanismeja elinten kehityksestä homeostaasiin ja sairauksiin. Koska organoidit kehittyvät sisäisten kehitysohjelmien mukaisesti, syntyvä kudosmorfologia jäljittelee elinarkkitehtuuria huomattavan tarkasti. Lisäksi se, että nämä kudokset voidaan johtaa ihmisen esiasteista, mahdollistaa ainutlaatuisesti inhimillisten prosessien ja häiriöiden tutkimisen. Tässä artikkelissa ja siihen liittyvässä posterissa tuodaan esiin tällä hetkellä saatavilla olevia menetelmiä, erityisesti niitä, joilla pyritään mallintamaan ihmisen biologiaa, ja luodaan katsaus niiden mahdollisuuksiin ja rajoituksiin. Arvioimme myös mahdollisia tulevia teknologisia edistysaskeleita, jotka voivat olla merkittäviä edistysaskeleita sekä sairauksien mallintamisessa että tulevissa regeneratiivisissa strategioissa.

**Tulos**

Sairauksien mallintaminen ihmisen organoideissa

**Esimerkki 1.5713**

Plasmodium falciparum -malarialasiinin tartuttamissa ihmisen erytrosyyteissä on litistyneitä kalvolamelleja. On ehdotettu, että lamellit voivat osallistua malariallisten proteiinien lajitteluun isännän erytrosyytin sytoplasmaan ja solukalvoon. Olemme aiemmin osoittaneet, että lamellit keräävät lipidikoostumuksensa ansiosta sfingolipidiä tavalla, joka muistuttaa nisäkässolujen trans-Golgia ja trans-Golgi-verkostoa. Tässä artikkelissa osoitamme immunofluoresenssimikroskopian avulla, että monoklonaalinen vasta-aine lamelleille leimasi perinukleaarisen organetelin, joka kolokalisoitui WGA:n ja mannoosi-6-fosfaattireseptorin kanssa viljellyissä nisäkässoluissa. Immunoelektronimikroskopiakokeet osoittivat, että LWLI leimaa trans-faasien ja trans-Golgi-verkoston sisternat. Western blot -analyysi subcellulaarisista fraktioista LWLI:n avulla havaitsi 170 kD:n proteiinin, joka liittyy rotan maksan Golgi-membraanien luminaaliseen puoleen ja on konservoitunut kaikissa tutkituissa solulinjoissa. Tuloksemme osoittavat, että i) 170 kD:n proteiini on nisäkkäiden trans-Golgin ja trans-Golgi-verkoston uusi merkkiaine ja ii) morfologisten ja lipidien ominaisuuksiensa samankaltaisuuden lisäksi P. falciparumin erytrosyytteihin indusoimilla lamelleilla on yhteisiä proteiinipitoisia määreitä nisäkässolujen Golgi-laitteen kanssa.

**Tulos**

Nisäkkäiden Golgi-kompleksien 170 kD:n proteiinin tunnistaminen malarian intraeryytrosyyttisten lamellien vasta-aineella.

**Esimerkki 1.5714**

Taustaa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus on vakava ja nouseva ongelma Saudi-Arabiassa ja koko maailmassa. Sairaalan ja yliopiston välisen mahdollisen taudin leviämisen vähentämiseksi tarvittiin vastatoimia. College of Nursingin akateeminen henkilökunta kehitti ohjelman vastauksena osallistujien koulutuksellisiin ja emotionaalisiin tarpeisiin. Menetelmät: MERS-CoV-työryhmä reagoi nopeasti etenevään epidemiaan. Tavoitteena oli selvittää, mitä hoitohenkilökunta ja hoitotyön opiskelijat korkeakoulussa tiesivät MERS-CoV:stä. Useimmat tietopuutteet saatiin korjattua intensiivisen tiedotusseminaarin jälkeen, mutta myös muita oppimistarpeita tunnistettiin ja niihin vastattiin. Työryhmä kehitti pakolliset tiedotustilaisuudet kaikille hoitotieteen opettajille, opiskelijoille ja henkilökunnalle. Koko henkilökunnalle tiedotettiin sähköpostitse, kirjeillä ja julisteilla. Sairaanhoitajakoulussa on 28 opettajaa, 84 tukihenkilöstöä ja 480 opiskelijaa. Kaikki tiedotustilaisuudet järjestettiin Saudi-Arabian kuningaskunnassa sijaitsevan Princess Nourah -yliopiston hoitotyön korkeakoulussa. Kyselylomakkeet annettiin tiedekunnalle, opiskelijoille ja henkilökunnalle, jotta saatiin selville heidän perustietonsa. Tilaisuuksien jälkeen tiedekunnalta, opiskelijoilta ja henkilökunnalta kysyttiin, mitä tilaisuuksissa oli opittu ja mitä koulutustarpeita oli vielä käsiteltävä. Sairaanhoitajakoulun eettinen komitea haki ja sai hyväksynnän. Osallistujat täyttivät tietoon perustuvan suostumuslomakkeen, ja heille selitettiin tutkimuksen vapaaehtoisuus. Tulokset: Koulutustilaisuuksiin osallistui yhteensä133 henkilöä, joista 65 oli opiskelijoita. Osallistujia oli 18 tiedekunnan jäsentä ja 57 tukihenkilöä. Osallistujien tietämyksen puutteista kerättiin tietoja, ja puutteiden korjaamiseksi laadittiin suunnitelma. Opiskelijoiden osallistumista kliinisiin tutkimuksiin ja työhön paluuta koskevia käytäntöjä varten laadittiin toimintatavat, jotka koskevat henkilökuntaa, jolla on oireita. Päätelmät: Sairaaloissa on keskimääräistä suurempi riski altistua tartuntataudeille. Sairaanhoitajaopiskelijat matkustavat sairaalan ja yliopiston välillä, jolloin he voivat toimia taudinaiheuttajien välittäjinä suurille, alttiille väestöryhmille. Sairaanhoito-oppilaitosten on reagoitava perusteellisesti suojellakseen opiskelijoita ja henkilökuntaa ja estääkseen taudin leviämisen yliopistoyhteisöön epidemian keskellä.

**Tulos**

Sairaanhoito-oppilaitoksen henkilökunnalle ja opiskelijoille suunnattu koulutusohjelma Saudi-Arabiassa puhjenneen MERS-koronaviruksen aikana.

**Esimerkki 1.5715**

Monia luonnonvaraisia eläinlajeja, myös monia eläimiä, käytetään perinteisissä lääkkeissä monissa lääkejärjestelmissä, myös perinteisessä kiinalaisessa lääketieteessä (TCM). Liiallisen hyödyntämisen ja elinympäristöjen häviämisen vuoksi monien TCM:ssä yleisesti käytettyjen eläinten populaatiot ovat pienentyneet, eivätkä ne pysty vastaamaan markkinoiden kysyntään. Useilla toimenpiteillä on pyritty vähentämään vaikutuksia, joita TCM:n suurilla ja kasvavilla markkinoilla voi olla luonnonvaraisiin eläinlajeihin. Kuluttajien mieltymyksillä ja käyttäytymisellä tiedetään olevan tärkeä rooli perinteisessä lääketieteessä käytettävien luonnonvaraisten eläinten kulutuksessa ja suojelussa, ja näin ollen ne ovat todennäköisesti tärkeä tekijä monien näiden mekanismien onnistumisessa - erityisesti kun otetaan huomioon, että merkittävä osa perinteisistä lääkkeistä on reseptivapaita tuotteita (joiden saatavuutta eivät välitä lääkärit). Tässä tutkimuksessa teimme kyselylomakkeita ja suunnittelimme erilaisia simulaatioskenaarioita sisältäviä preferenssikokeita, joissa käytimme satunnaisotoksen Pekingin väestöstä saadaksemme selville yksilöiden tietämyksen, käsitykset ja mieltymykset perinteisessä kiinalaisessa lääketieteessä käytettävistä luonnonvaraisista tai tarhatuista eläinperäisistä materiaaleista ja niiden korvikkeista. Havaitsimme, että vastaajat suosivat luonnonvaraisia materiaaleja tarhattujen ja muiden vaihtoehtojen sijaan, koska he uskovat, että luonnonvaraisten materiaalien tehokkuus on uskottavampaa kuin muiden lähteiden tehokkuus. Havaitsimme kuitenkin myös, että vaikka vastaajat käyttivätkin TCM-tuotteita, he ymmärsivät huonosti joko perinteisten kiinalaisten lääkkeiden tai kiinalaisten lääkevalmisteiden toimintaa tai koostumusta ja kiinnittivät ostopäätöksiä tehdessään vain vähän huomiota tuotteiden koostumukseen. Lisäksi havaittiin, että tietoisuus lajien suojelutarpeesta tai "suojelutietoisuus" vaikuttaa merkittävästi halukkuuteen hyväksyä luonnonvaraisten eläinperäisten materiaalien korvaaminen, kun taas perinteiset eläinperäiset lääkemateriaalit, jotka on saatu tunnetuista uhanalaisista lajeista, kuten karhun sappisappi ja tiikerin luu, ovat suhteellisesti helpommin korvattavissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että on vielä toivoa säilyttämistoimenpiteille, joilla PLOS ONE pyrkii edistämään siirtymistä viljeltyjen eläinten, kasvien ja synteettisten ainesosien käyttöön, ja ne antavat selkeät suuntaviivat tulevalle sosiaaliselle markkinoinnille, koulutukselle ja sitouttamiselle. Tämä tutkimus tehtiin Pekingissä kesällä 2011. Tutkimuksessa käytettiin ositettua tutkimusasetelmaa, jonka avulla valittiin satunnaisesti naapurustot ja kotitaloudet otoskehikosta Perception and Preference of Wild Animals in Traditional Medicine PLOS ONE |

**Tulos**

Perinteisessä lääketieteessä käytettävien luonnonvaraisten eläinten kulutus ja suojelu

**Esimerkki 1.5716**

Nykyisin saatavilla olevilla leptospiroosin diagnostisilla määrityksillä ei voida erottaa rokotteen ja infektion seerumin vasta-aineita toisistaan. On kuvattu useita leptospiraaliproteiineja, jotka säätyvät infektion aikana, mutta niiden hyöty diagnostisena merkkiaineena on vielä epäselvä. Tässä tutkimuksessa toteutimme lipidomiikan lähestymistavan selvittääksemme, onko patogeenisen Leptospira spp. -bakteerin luonnollisesti tartuttamien hevosten ja kaupallisesti saatavilla olevaa bakteeria vastaan rokotettujen hevosten seerumin lipidiprofiileissa eroja. Korkean resoluution massaspektrometrisen seerumin lipidomiikan analyysialustan avulla osoitamme, että sykliset fosfatidihapot, diasyyliglyserolit ja koliiniplasmalogeenien hydroperoksidihapettumistuotteet ovat koholla sekä luonnollisesti tartunnan saaneiden että rokotettujen hevosten seerumissa. Muita kiinnostavia lipidejä olivat triasyyliglyserolit, jotka olivat koholla vain tartunnan saaneiden hevosten seerumissa, ja sfingomyeliinit, jotka olivat koholla vain rokotettujen hevosten seerumissa. Tämä on ensimmäinen raportti, jossa tarkastellaan hevosen seerumin lipidomeja leptospirustartunnan ja rokotuksen aikana.

**Tulos**

Lipidomianalyysi hevosen leptospiroosin ja Leptospira-rokotuksen saaneiden hevosten immuunijärjestelmän aktivoitumisesta.

**Esimerkki 1.5717**

HnRNP C -heterotetrameeri [(C1 3 )C2] sitoo RNA-polymeraasi II -transkriptejä tumaan yhdessä muiden hnRNP-ydinkompleksin proteiinien kanssa, ja sillä on tärkeä rooli mRNA:n biogeneesissä ja kuljetuksessa. HeLa-solujen infektio polioviruksella saa hnRNP C:n siirtymään uudelleen tumista, jossa se normaalisti pysyy interfaasin aikana, sytoplasmaan. Olemme ehdottaneet, että sytoplasmassa hnRNP C:n proteiini-isomuodot osallistuvat polioviruksen replikaatioproteiinien virusspesifisten RNA:iden tunnistamiseen ja/tai kalvoon sidottujen RNA-replikaatiokompleksien kokoamiseen. SK-OV-3-soluissa, joissa hnRNP C:tä ilmentyy vähemmän kuin HeLa- tai 293-soluissa, polioviruksen replikaation kinetiikka on viivästynyt. hnRNP C on myös uudelleen lokalisoitunut ytimestä sytoplasmaan SK-OV-3-soluissa, jotka on infektoitu polioviruksella. HnRNP C:n lisääntynyt ilmentyminen SK-OV-3-soluissa ohimenevällä transfektiolla lisää virustuotantonopeutta ja kokonaistuotosta verrattuna mock-transfektoituihin soluihin. Ehdotamme, että hnRNP C on vuorovaikutuksessa polioviruksen RNA:n ja replikaatioproteiinien kanssa lisäten viruksen genomisen RNA:n synteesin tehokkuutta.

**Tulos**

Polioviruksen RNA-synteesin viivästynyt kinetiikka ihmisen solulinjassa, jossa hnRNP C -proteiinien määrä on vähentynyt.

**Esimerkki 1.5718**

Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae) ja viruksia pidetään yhteisperäisen keuhkokuumeen (CAP) ensisijaisina riskeinä, ja bakteeri- ja virusinfektioiden yhteisvaikutuksia vakavaa CAP:tä sairastavien potilaiden (SCAP) ennusteeseen on kuvattu huonosti. Siksi tässä tutkimuksessa tutkitaan Beclin1-PI3K/AKT-akselin säätelyä S. pneumoniaen uudelleeninfektiossa influenssavirus A:n jälkeen bronkoalveolaarisen huuhtelunesteen (BALF) hiirimallissa. Näytteet ysköksestä ja BALF:stä kerättiin SCAP-potilailta etiologista toteamista varten. Kunkin geenin ilmentyminen määritettiin RT-qPCR:llä ja western blot -analyysillä. Influenssa A/PR/8/34:tä ja S. pneumoniae -bakteeria käytettiin hiirten uudelleeninfektiopneumonian mallin luomiseen. Viruksen määrä, tulehdustekijöiden ilmentymistasot, bakteerikuorma ja myeloperoksidaasi (MPO) -aktiivisuus testattiin. HE-värjäystä käytettiin keuhkokudoksen histopatologian havainnoimiseksi. Beclin1:n ilmentyminen oli alasreguloitunut ja PI3K/AKT-reitti aktivoitui virusperäisessä keuhkokuumeessa. In vivo -kokeessa S. pneumoniaen uudelleeninfektio influenssa A -virusinfektion jälkeen lisäsi S. pneumoniae -populaation määrää, MPO-aktiivisuutta ja TNF-α:n, IL-6:n ja IFN-γ:n ilmentymistä hiirten BALF:ssä. Sitä vastoin PI3K/AKT-reitin estäminen tai Beclin1:n yliekspressio vähensi S. pneumoniae -populaation määrää, MPO:n aktiivisuutta ja TNF-α:n, IL-6:n ja IFN-γ:n ilmentymistä influenssavirusinfektion jälkeen S. pneumoniae:lla uudelleeninfektoitujen hiirten BALF:ssä. Yhteenvetona tutkimuksemme osoittaa, että PI3K/AKT-signalointireitin estäminen tai yliekspressoitu Beclin1 lievittää S. pneumoniaen uudelleeninfektiota influenssa A -virusinfektion jälkeen SCAP:ssa.

**Tulos**

PI3K/AKT-signalointireitin estäminen tai Beclin1:n yliekspressio estää Streptococcus pneumoniae -bakteerin uudelleeninfektion influenssa A -viruksen aiheuttaman infektion jälkeen vakavassa yhteisössä saadussa keuhkokuumeessa.

**Esimerkki 1.5719**

Kaupunkien reuna-alueiden maa-alueet ovat ensisijainen maan tarjonnan ja kehittämisen lähde. Hongkongissa (HK) New Territoriesiin on rakennettu 1970-luvulta lähtien yhdeksän uutta kaupunkia, jotka tarjoavat 172,6 km 2 rakennettua maata ja suuren määrän asuntoja 3,4 miljoonalle ihmiselle. Maan niukkuuden, kehittämisrajoitusten ja yhteiskunnallisen vastustuksen vuoksi New Development Area (NDA), joka on New Townin (NT) pienimuotoinen laajennus, on kuitenkin nimetty yhdeksi tärkeimmistä lähestymistavoista HK:n keskipitkän ja pitkän aikavälin tonttitarjonnassa. Tässä tutkimuksessa käytettiin kirjallisuuskatsausta ja tapaustutkimusta Hongkongin kaupunkialueiden maankäytön muutosten ominaispiirteiden havainnollistamiseksi. Aluksi esiteltiin uuden kaupungin kehittämisen historiaa ja uusien kehitysalueiden järjestelmää. Sen jälkeen verrattiin uuden ja uuden kaupunkialueen maankäytön piirteitä ja havainnollistettiin Hung Shui Kiun uuden kaupunkialueen tapausta. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että vaikka asuminen, infrastruktuuri ja palvelut olivat uusissa kaupunkialueissa tärkeimpiä tekijöitä, työllisyyttä, elinvoimaa ja ympäristöä ehdotettiin uusissa kaupunkialueissa uusiksi pakollisiksi tekijöiksi, jotka on integroitu perinteisiin suunnittelukonsepteihin. Kehittämislähestymistavan osalta NDA:ssa hyväksyttiin vuokrasopimusten muuttaminen, jotta yksityiset maanomistajat voisivat suoraan kehittää maitaan, sen lisäksi, että perinteinen kehittämislähestymistapa, jossa maa-alueet otetaan uudelleen käyttöön, on käytössä uusissa alueellisissa kehittämissuunnitelmissa. NDA:n kehityksen varmistamiseksi ehdotetun kehityssuunnitelman olisi oltava vakuuttava, jotta maankäyttö jakautuisi optimaalisesti, mikä olisi kompromissi rakennuttajien voittojen, paikallisten kyläläisten etujen, hallituksen huolenaiheiden ja tulevien asukkaiden maansaannin välillä. Myös yhteisön sitoutumisella on entistä tärkeämpi rooli NDA:n suunnitteluprosessissa. Tutkimuksesta olisi hyötyä myös muille kasvaville kaupungeille, jos siinä viitattaisiin kaupunkien reunamilla tapahtuvien maankäytön muutosten sekä suunnittelu- ja kehittämisstrategioiden analysointiin.

**Tulos**

Kaupunkien reunamilla tapahtuvat maankäytön muutokset Hongkongissa: uusista kaupungeista uusille kehitysalueille.

**Esimerkki 1.5720**

Katsauksen tarkoitus - Keskustella viimeaikaisista havainnoista, jotka koskevat virusten aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja astman välisiä suhteita, kun pitkän aikavälin tavoitteena on siirtyä kohti lapsuusiän astman ennaltaehkäisystrategioita. Viimeaikaiset havainnot - On vahvaa näyttöä siitä, että hengitystieinfektiot (RSV) ja ihmisen rinovirus (RV) ovat tärkeitä riskitekijöitä astman puhkeamiselle. Näiden suhteiden taustalla olevat mekanismit ovat olleet intensiivisen tutkimuksen kohteena. Uusia lähestymistapoja virusinfektioiden ehkäisyyn ja/tai niihin liittyvien sairauksien vakavuuden vähentämiseen on kehitteillä eri vaiheissa, ja ne ovat tärkeitä mahdollisia välineitä astman primaari- ja sekundaaripreventioon tähtäävissä toimissa. Yhteenveto - Virusperäiset hengitystieinfektiot varhaislapsuudessa ovat merkittävä sairastuvuuden lähde ja ratkaisevassa asemassa astman kehittymisen kannalta. Mekanismeja, joilla nämä infektiot johtavat astman alkamiseen alttiilla henkilöillä, on syntymässä. Lisäksi tällä hetkellä on saatavilla lupaavia mahdollisia interventioita, joita olisi testattava kliinisissä tutkimuksissa. Taudin puhkeamisen ehkäiseminen on selvästi näköpiirissä.

**Tulos**

Varhaisvaiheen virusinfektiot ja astman kehittyminen - Astman ehkäisyn kohde?

**Esimerkki 1.5721**

Koronaviruksen HKU1:n (CoV-HKU1) oletettujen proteiinien ennustettujen aminohapposekvenssien avulla muodostetut fylogeneettiset puut osoittivat, että CoV-HKU1 muodosti erillisen haaran ryhmän 2 koronavirusten joukossa. P65:stä nsp10:een ulottuvista 14 puusta yhdeksän osoitti, että CoV-HKU1 oli klusteroitunut hiiren hepatiittiviruksen kanssa. Puiden topologiat muuttuivat dramaattisesti nsp11:stä alkaen. Kahdeksasta puusta nsp11:stä N:ään seitsemän osoitti, että CoV-HKU1-haara oli ensimmäinen haara. CoV-HKU1:n kodonien käyttötavat poikkesivat merkittävästi muiden ryhmän 2 koronavirusten vastaavista. Jakautumisanalyysi osoitti, että CoV-HKU1:n ja muiden koronavirusten välillä oli tapahtunut rekombinaatiotapahtumia. \* Nämä kirjoittajat osallistuivat yhtä paljon käsikirjoituksen laatimiseen.

**Tulos**

Keuhkokuumepotilailta saadun uuden HKU1-koronaviruksen fylogeneettinen ja rekombinaatioanalyysi.

**Esimerkki 1.5722**

Tässä tutkimuksessa testattiin 185 nenänielun pyyhkäisynäytettä, jotta voitiin verrata Luminex NxTAG (NxTAG) Respiratory Pathogen Panel (RPP) Assay -määrityksen herkkyyttä ja spesifisyyttä Luminex Respiratory Virus Panel (RVP) Fast Assay v2 -määrityksen ja yhdenkertaisen reaaliaikaisen polymeraasiketjureaktion (PCR) herkkyyttä ja spesifisyyttä. NxTAG Assay tunnisti vähintään yhden tartunnanaiheuttajan 164:stä (88,7 %) pyyhkäisynäytteestä. NxTAG-testillä tunnistettiin virus 91:ssä (6,2 %) testissä, joissa RVP Fast Assay v2:n tulos oli negatiivinen (P b 0,001). NxTAG Assay -testillä havaitsemisprosentit olivat merkitsevästi korkeammat hengitystieinfektioviruksen (P = 0,003), ihmisen metapneumoviruksen (P b 0,001), ihmisen rinoviruksen/ihmisen enteroviruksen (P = 0,009) ja ihmisen adenoviruksen (P b 0,001) osalta. Lopuksi NxTAG Assay tunnisti M. pneumoniae -bakteerin 32:ssa 44:stä (72,7 %) PCR-positiivisesta näytteestä. Yhdenmukaisuus reaaliaikaisen PCR:n tulosten kanssa oli kuitenkin heikko molemmissa määrityksissä. Yhteenvetona voidaan todeta, että tulokset osoittavat, että NxTAG Assay ylittää joitakin aiempien Luminexin määritysten rajoituksia, vaikka uuden määrityksen kattavampi arviointi edellyttääkin lisätutkimuksia.

**Tulos**

NxTAG Respiratory Pathogen Panel Assay -määrityksen osittainen vertailu Luminex xTAG Respiratory Panel Fast Assay V2 -määritykseen ja singleplex-reaaliaikaiseen polymeraasiketjureaktioon hengitystiepatogeenien havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.5723**

Tartuntatauteihin liittyvä sairastavuus ja kuolleisuus on maailmanlaajuisesti lähes kolminkertainen syöpään verrattuna ja 70 prosenttia suurempi kuin sydän- ja verisuonitauteihin liittyvä taakka [1] . Suuri osa tartuntatautitaakasta aiheutuu taudeista, joilla on pitkä historia ihmispopulaatioissa, kuten tuhkarokko, influenssa ja hinkuyskä. Viime vuosina tautitaakkaa ovat lisänneet HIV:n, Chikungunya-viruksen, Zika-viruksen, Ebola-viruksen, Lähi-idän hengitystieoireyhtymän, koronaviruksen, Nipah-viruksen ja Lassa-kuumeen taudinpurkaukset, mikä korostaa ihmisväestön jatkuvaa haavoittuvuutta uusille ja uudelleen ilmeneville uhkille. Tartuntatautien matemaattisten mallien avulla voidaan ymmärtää ja ennustaa epidemiologisia kehityskulkuja ja optimoida tautien leviämisen estämiseen tähtääviä strategioita. Näissä malleissa otetaan huomioon asiaankuuluvat ympäristötekijät, kuten kausivaihtelut, jotka vaikuttavat taudinaiheuttajien ja niiden vektorien selviytymiseen tai aktiivisuuteen. Niillä voidaan myös käsitellä isännän käyttäytymisen muutosten monimutkaisuutta, mukaan lukien paikalliset ja maailmanlaajuiset yhteiskunnalliset muutokset, terveyspolitiikka, kliinisten tutkimusten suunnittelu ja resurssien kohdentaminen, joita mallintamistutkimukset ovat yhä enemmän ohjanneet. Tartuntatautien epidemiologia ja niiden torjunta on monimutkaista. Vaikka mallit voidaan rakentaa siten, että ne kuvaavat tautijärjestelmän monimutkaisuutta, niiden tarjoaman tiedon laatu riippuu olemassa olevien tietojen, metodologisen tarkkuuden ja yksinkertaistavien oletusten tasapainottamisesta. Tässä kuvataan tautien leviämiseen vaikuttavia tekijöitä, mukaan lukien sekä mikrobien tartuntamekanismit että isännän käyttäytyminen. Sen jälkeen keskustelemme siitä, miten mallin rakennetta ja parametrointia käytetään optimaalisesti tutkimus- ja politiikkakysymysten ratkaisemiseen käytettävissä olevan tiedon puitteissa. Tartuntatautien leviäminen ja hallinta liittyvät biologisiin tekijöihin, jotka vaikuttavat tartunnan laajuuteen, ajoitukseen ja leviämisreittiin. 14 228 Tartunta voi tapahtua isäntien välisestä suorasta kosketuksesta, se voi edellyttää isännän ja ympäristön välistä vuorovaikutusta tai sitä voi välittää vektori - usein verihyönteinen - joka välittää taudinaiheuttajaa eri isäntien välillä. Tartunta voi myös vaihdella isäntäpopulaation eri kerrosten välillä, sillä käyttäytymiseen, geneettisiin, demografisiin, ympäristöön liittyviin tai muihin ominaisuuksiin perustuvat alaryhmät voivat johtaa erilaiseen altistumiseen tai alttiuteen tietyille taudeille. Suuri osa mallintamisen taidosta ja tieteestä perustuu sen kriittiseen arviointiin, mitkä tekijät on otettava huomioon, jotta saadaan kvantitatiivinen käsitys keskeisestä tutkimuskysymyksestä. Sen lisäksi, että otetaan huomioon tartunnan saaneiden yksilöiden lukumäärän muutos ajan myötä, voi olla tärkeää ottaa huomioon myös tartunnan kulku, jonka aikana mikrobikuormitus, oireiden vakavuus ja kontaktikäyttäytyminen voivat vaihdella. Infektion eteneminen eli "infektion ikä" liittyy tartuttavuuden ajallisiin muutoksiin. Mikrobiologiset tutkimukset, joilla mitataan taudinaiheuttajakuormituksen muutosta infektion aikana, ovat olennainen osa dynaamisten tautimallien parametrisointia ja erityisesti interventioiden arviointia, sillä interventioiden ajoitus infektiojakson aikana voi vaikuttaa ennustettuun tehokkuuteen. Ihmisen isäntien, reservoari-isäntien ja vektoreiden käyttäytyminen on olennaisen tärkeää sekä tartunnan että tartunnan leviämisen riskien kannalta. Muiden kuin ihmisisäntien ja -vektoreiden osalta elinympäristön maantieteellinen jakautuminen, ruokailutottumukset ja ihmisten läheisyys vaikuttavat tartuntanopeuteen. Ihmisen isäntien osalta kontaktitottumukset, uskomusjärjestelmät, asenteet kansanterveyssuosituksia kohtaan ja taipumus hakeutua hoitoon vaikuttavat tartuntojen torjuntatoimenpiteiden, kuten karanteenin, koulujen sulkemisen, käsienpesun ja rokotusten, todelliseen tehokkuuteen. Jossain määrin käyttäytymisvaikutukset ovat epäsuorasti mukana malleissa käytetyissä ja estimoiduissa tartuntamittareissa. Monissa tapauksissa voi kuitenkin olla tarkoituksenmukaisempaa käsitellä tartuntanopeutta dynaamisena muuttujana, joka kehittyy yhdessä epidemiaan liittyvän käyttäytymisen kanssa.

**Tulos**

Mallinnuslähestymistavat tartuntatautien leviämisen ymmärtämiseksi

**Esimerkki 1.5724**

Johdanto: Tartuntatautiepidemiat lisäävät tieteellistä tutkimusta ja tuotantoa. Taudinpurkausten alkuvaiheessa näyttöä on niukasti, mutta sitä kertyy nopeasti. Meillä on jatkuvasti edessämme uusia tautipesäkkeitä, mukaan lukien uusi koronavirus (SARS-nCoV-2) joulukuussa 2019.Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kuvata todistusaineiston kertymistä vuosina 2013-2016 Tyynenmeren alueella ja Amerikoissa esiintyneen zikaviruksen (ZIKV) taudinpurkauksen aikana, joka liittyy synnynnäisiä poikkeavuuksia ja Guillain-Barrén oireyhtymää koskeviin etiologisiin kausaalikysymyksiin. Menetelmät: Hypoteesimme, että ajallinen järjestys noudattaisi ennalta määriteltyä järjestystä tutkimussuunnitelman mukaisesti. Arvioimme, 1) kuinka kauan kestää ennen kuin tietyn tutkimusasetelman mukaiset havainnot julkaistaan, 2) miten esiprinttien julkaiseminen voisi lyhentää julkaisuun kuluvaa aikaa ja 3) miten julkaisuun kuluva aika kehittyy ajan myötä. Tulokset: Mukana oli 346 julkaisua, jotka julkaistiin 6. maaliskuuta 2014 ja 1. tammikuuta 2019 välisenä aikana. Vuosien 2013--2016 ZIKV-epidemiassa julkaistiin ensin tapausraportteja, tapaussarjoja ja perustutkimustutkimuksia. Tapaus-verrokkitutkimukset ja kohorttitutkimukset ilmestyivät 400-700 päivän kuluttua siitä, kun ZIKV havaittiin ensimmäisen kerran tutkimuksen lähtöalueella. Julkaisuprosessista johtuvat viiveet olivat pienimmät taudinpurkauksen alussa. Vain 4,6 prosenttia julkaisuista oli saatavilla esiprintteinä. Keskustelu: Todisteiden kertyminen ajan myötä uusissa syy-yhteysongelmissa noudatti yleensä hierarkiaa. Preprints-julkaisut lyhensivät viivettä ensimmäiseen julkaisuun. Menetelmiämme voidaan soveltaa uusiin kehittyviin tartuntatauteihin.

**Tulos**

Todisteiden esiinmarssi tautipesäkkeiden aikana: zikaviruksen puhkeamisesta saadut kokemukset

**Esimerkki 1.5725**

Hiiren hepatiittivirukset ovat erinomaisia eläinmalleja keskushermoston ja ruoansulatuskanavan viruksen aiheuttamien sairauksien tutkimiseen. Useat tutkimukset ovat epäsuorasti osoittaneet, että näiden koronavirusten piikkiglykoproteiini (S) on patogeneesiin ja suojaavan immuniteetin induktioon vaikuttava tekijä. Tämän proteiinin immunogeenisuuden suoraksi arvioimiseksi se puhdistettiin affiniteettikromatografialla in vitro neutralisoivalla ja in vivo suojaavalla monoklonaalisella vasta-aineella, joka immunoprecipitoi hiiren hepatiittiviruksen neurotrooppisen A59-kannan (MHV-A59) 180 kDa:n piikkiglykoproteiinia. Hiiret, jotka immunisoitiin kahdesti noin 1 ag:lla puhdistettua S:ää Freundin adjuvantissa, kehittivät korkeat neutraloivien ja fuusiota estävien vasta-aineiden titterit, vaikka proteiini oli ainakin osittain denaturoitunut affiniteettipylväästä eluoinnin jälkeen. Lisäksi nämä hiiret olivat suojassa tappavalta enkefaliitilta, kun ne altistettiin intrakerebraalisesti 10 LDso MHV-A59:lle. Tämä tutkimus on suora osoitus koronaviruksen piikki-giokoproteiinin merkityksestä suojaavan immuunivasteen indusoinnissa. o 1SSoAcademic press. Inc.

**Tulos**

Suojaa tappavalta koronavirusinfektiolta A59-kannan hiiren hepatiittiviruksen affiniteettipuhdistetulla piikkiglykoproteiinilla.

**Esimerkki 1.5726**

e Tiivistelmä- Pitkään jatkunut huoli uusien, virulenttien taudinaiheuttajien kansainvälisestä leviämisestä toteutui SARSin (Severe Acute Respiratory Syndrome) myötä. Tämä koronaviruksen aiheuttama hengitystieoireyhtymä levisi nopeasti 30 kansakuntaan sen jälkeen, kun se todettiin ensimmäisen kerran vuoden 2002 lopulla. SARS on ollut viime aikoina suurin uhka Yhdysvaltojen kansanterveydelle, ja se on tullut aikana, jolloin myös terroristien tahallinen taudinaiheuttajien levittäminen on lisääntynyt huolenaihe. SARS on pakottanut kansainvälisen lääketieteellisen laitoksen tarkastelemaan uudelleen, miten tällaisia tapauksia voidaan parhaiten hallita.

**Tulos**

Kliininen viestintä SARS JA SEN VAIKUTUKSET NYKYISIIN JA TULEVAISUUDEN HÄTÄTILANTEEN TOIMINTAAN

**Esimerkki 1.5727**

Influenssan on hyvin dokumentoitu lisäävän merkittävästi talvikuolleisuutta lauhkean ilmaston maissa, mutta sen vakavuus subtrooppisilla ja trooppisilla alueilla tunnustettiin vasta hiljattain, ja tautitaakan maantieteelliset vaihtelut näillä alueilla tunnetaan edelleen huonosti. Tässä tutkimuksessa sovelsimme standardoitua mallinnusstrategiaa kolmen aasialaisen kaupungin - subtrooppisten Guangzhoun ja Hongkongin sekä trooppisen Singaporen - kuolleisuus- ja virologiatietoihin arvioidaksemme influenssan aiheuttamaa tautitaakkaa näissä kaupungeissa. Havaitsimme, että influenssaan liittyi Guangzhoussa 10,6, Hongkongissa 13,4 ja Singaporessa 8,3 kuolemantapausta 100 000 asukasta kohti. Vanhusten vuotuiset ylimääräiset kuolemantapaukset arvioitiin suurimmiksi Guangzhoussa ja pienimmiksi Singaporessa. A/H1N1-alatyypin aiheuttama ylimääräinen kuolleisuus todettiin hieman korkeammaksi kuin A/H3N2-alatyypin aiheuttama kuolleisuus tutkimusjaksolla 2004-2006 Hongkongista ja Guangzhoussa saatujen tietojen perusteella. Tutkimuksemme osoitti, että influenssan aiheuttama tautitaakka vaihtelee maantieteellisesti näissä subtrooppisissa ja trooppisissa kaupungeissa. Nämä tulokset korostavat tarvetta tutkia kausi-influenssan vakavuuteen vaikuttavia tekijöitä.

**Tulos**

Influenssaan liittyvä kuolleisuus subtrooppisilla ja trooppisilla alueilla: Tuloksia kolmesta Aasian kaupungista

**Esimerkki 1.5728**

Yli 60 prosenttia ihmisen tartuntataudeista aiheutuu luonnonvaraisten tai kotieläinten kanssa jaetuista taudinaiheuttajista. Zoonoottisiin taudinaiheuttajiin kuuluvat organismit, jotka ovat endeemisiä ihmispopulaatioissa tai eläinpopulaatioissa esiintyviä taudinaiheuttajia, jotka tarttuvat ihmisiin usein lajien välillä. Jotkin näistä taudeista ovat ilmaantuneet vasta äskettäin. Yhdessä nämä organismit aiheuttavat huomattavan tautitaakan, sillä endeemiset ja entsoottiset zoonoosit aiheuttavat vuosittain noin miljardi sairaustapausta ihmisillä ja miljoonia kuolemantapauksia. Uudet zoonoosit ovat kasvava uhka maailmanlaajuiselle terveydelle, ja ne ovat aiheuttaneet satojen miljardien dollarien taloudelliset vahingot viimeisten 20 vuoden aikana. Tavoitteenamme oli tarkastella, miten zoonoosit johtuvat luonnollisesta patogeeniekologiasta ja miten muut olosuhteet, kuten eläintuotanto, luonnonvarojen louhinta ja mikrobilääkkeiden käyttö, muuttavat ihmisten tautialtistuksen dynamiikkaa. Kun otetaan huomioon nykyiset antropogeeniset suuntaukset, zoonoosien tehokkaampi ehkäisy- ja torjuntatapa edellyttää laajaa lääketieteellistä näkemystä, jossa korostetaan näyttöön perustuvaa päätöksentekoa ja jossa yhdistetään eläinten, ihmisten ja ympäristötekijöiden ekologiset ja evolutiiviset periaatteet. Tämä laaja-alainen näkemys on olennainen edellytys sellaisten politiikkojen ja käytäntöjen menestyksekkäälle kehittämiselle, jotka vähentävät zoonoosien esiintymisen todennäköisyyttä tulevaisuudessa, kohdennetulle seurannalle ja strategiselle ennaltaehkäisylle sekä lääketieteen ulkopuolisten kumppaneiden sitoutumiselle parantamaan terveystuloksia ja vähentämään tautiuhkia.

**Tulos**

Zoonoosit 1 Zoonoosien ekologia: luonnollinen ja epäluonnollinen historia

**Esimerkki 1.5729**

Virusominaisuuksien geneettistä determinismiä voidaan yleensä tutkia joko eteenpäin tai taaksepäin suuntautuvan genetiikan avulla, koska virusten klooninen lisääntyminen ei edellytä laboratorioristeytyksiin perustuvien menetelmien käyttöä. Oletimme kuitenkin, että rekombinanttiviruksia voitaisiin analysoida sukupuolisesti lisääntyvinä organismeina joko kvantitatiivisen ominaisuuden lokusten (QTL) lähestymistapaa tai lokuskohtaista kiinnittymisindeksiä (F ST ) käyttäen. Locus-by-locus F ST -analyysiä ja neljää erilaista QTL-analyysin regressio- ja intervallikartoitusalgoritmia sovellettiin fenotyyppiseen ja genotyyppiseen tietokokonaisuuteen, joka oli aiemmin saatu 47:stä keinotekoisesta rekombinanttigenomista, jotka oli tuotettu kahden begomoviruslajin välillä. Molemmissa lähestymistavoissa määritettiin isännän sisäisen kasautumisen determinantti - joka oli aiemmin tunnistettu tavanomaisilla virologisilla lähestymistavoilla - alueelle, joka sisältää replikaatioassosioituneen proteiinigeenin (Rep) 5'-loppuosan ja ylävirran intergeenisen alueen. Tämä tutkimus on osoitus siitä, että QTL- ja populaatiogenetiikan välineitä voidaan laajentaa virusten ominaisuuksien geneettisten determinanttien kuvaamiseen.

**Tulos**

Virusperäisten ominaisuuksien geneettisten tekijöiden kartoittaminen F ST- ja kvantitatiivisten ominaisuuspaikkojen (QTL) menetelmillä.

**Esimerkki 1.5730**

Graafinen tiivistelmä Keskeistä d Ajallinen proteomianalyysi kvantifioi isännän ja viruksen dynamiikan rokoteinfektion aikana d Isännän proteiiniperheet hajoavat proteasomaalisesti rokoteinfektion aikana d Rokotiiniproteiini C6 kohdistaa HDAC5:n proteasomaaliseen hajoamiseen d HDAC5 on isännän antiviraalinen tekijä, joka rajoittaa eri DNA-virusperheiden toimintaa YHTEENVETO Rokotiiniviruksella (VACV) on lukuisia immuunipuolustuksen kiertämisstrategioita, mukaan lukien useita mekanismeja, joilla estetään interferonin säätelytekijä 3:n (IRF-3), ydintekijä kB:n (NF-kB) ja tyypin I interferonin (IFN) signalointia. Tässä tutkimuksessa käytämme erittäin multipleksoitua proteomiikkaa määrittämään 9000 soluproteiinia ja 80 prosenttia virusproteiineista seitsemänä ajankohtana koko VACV-infektion ajan. VACV:n vaikutuksesta 265 soluproteiinia, mukaan lukien oletetut luonnollisten tappajasolujen ligandit ja IFN-stimuloidut geenit, alenevat >2-kertaisesti. Kaksi kolmasosaa näistä viruskohteista, mukaan lukien luokan II histonideasetylaasi 5 (HDAC5), hajoaa proteolyyttisesti infektion aikana. Seuranta-analyysissä osoitamme, että HDAC5 rajoittaa sekä VACV:n että herpes simplex -viruksen tyypin 1 replikaatiota. Luomalla VACV:n geeniekspression proteiinipohjaisen ajallisen luokittelun tunnistamme proteiini C6:n, monitoimisen IFN-antagonistin, olevan välttämätön ja riittävä HDAC5:n proteasomaalisen hajoamisen kannalta. Lähestymistapamme tunnistaa näin ollen sekä isännän antiviraalisen tekijän että viruksen mekanismin, jolla synnynnäistä immuunijärjestelmää kierretään.

**Tulos**

Vaccinia-virusinfektion kvantitatiivinen ajallinen proteomianalyysi paljastaa histonideasetylaasien säätelyn interferoniantagonistin avulla.

**Esimerkki 1.5731**

Tutkimme viruslääkkeenä toimivan kemiallisen yhdisteen Arbidolin antiviraalista aktiivisuutta Coxsackie-virusta B5 (CVB 5 ) vastaan in vitro ja in vivo. Arbidoli ei ainoastaan estänyt CVB 5 -viruksen sytopaattista vaikutusta (CPE), kuten osoitettiin MTT-väriainemäärityksessä, kun sitä lisättiin virusinfektion aikana tai sen jälkeen, 50 prosentin inhiboivan pitoisuuden (IC 50 ) ollessa 2,66-6,62 lg/ml, vaan se myös vähensi CVB 5 -RNA:n määrää infektoiduissa isäntäsoluissa, kuten osoitettiin puolikvantitatiivisessa RT-PCR:ssä. Eläinmallina käytettiin BALB/c-hiiriä Arbidolin aktiivisuuden testaamiseksi in vivo. Suun kautta annettu Arbidol annoksella 50 mg/kg ruumiinpainoa kohti/vrk (kerran päivässä) vähensi merkittävästi keskimääräistä virustuottoa keuhkoissa ja sydämessä sekä kuolleisuutta infektion jälkeen 6 päivän ajan. Tuloksemme osoittavat, että CVB 5:n in vitro- ja in vivo -infektioita voidaan hoitaa tehokkaasti Arbidolilla.

**Tulos**

Arbidolin antiviraalinen aktiivisuus Coxsackie-virusta B5 vastaan in vitro ja in vivo

**Esimerkki 1.5732**

Tässä katsauksessa käsitellään yksityiskohtaisesti hepatiitti E -viruksen (HEV) molekyylivirologiaa. Vaikka replikoneja ja in vitro -infektiojärjestelmiä on viime aikoina tullut saataville, paljon tietoa HEV:stä on saatu vertailemalla sitä paremmin tutkittuihin positiivisen säikeisen RNA:n viruksiin ja ekspressoimalla viruksen avoimia lukukehyksiä subgenomisesti. Näitä malleja verifioidaan nyt replikonien ja infektiojärjestelmien avulla. Esitämme tässä nykyiset tiedot HEV:n genomista ja sen muodostavista proteiineista - ORF1, ORF2 ja ORF3. Saatavilla olevien tietojen perusteella muutamme myös nykyistä HEV:n elinkaaren mallia.

**Tulos**

E-hepatiittiviruksen molekyylivirologia

**Esimerkki 1.5733**

Monet tekijät vaikuttavat siihen, mitä menetelmiä käytetään vasta-aineiden kehittämiseksi tartunnanaiheuttajia vastaan. Tässä asiakirjassa tarkastelemme niiden tärkeimpien tekniikoiden nykytilaa, joita käytetään monoklonaalisten vasta-aineiden (mAbs) tuottamiseen antigeenille herkistyneiden eläinten B-soluista. Vaikka yritykset ottavat käyttöön kehittyneitä korkean läpimenon menetelmiä, eläinlääketieteellisissä ja lääketieteellisissä tutkimuslaboratorioissa käytetyt tärkeimmät tekniikat ovat klassiset hybridooma-fuusio- ja rekombinantti-kirjastojen valintatekniikat. Näillä menetelmillä on omat etunsa ja rajoituksensa, mutta niillä on monia yhteisiä piirteitä, kun käytetään immunisoituja jyrsijöitä. Laboratorioilla, joilla on asiantuntemusta molemmista vasta-ainekehitysmenetelmistä, on selvä etu kyvyssä kehittää mAb-teknologiaa. Nykymaailmassa esiintyvät uudet ja uudelleen ilmenevät tartuntavaarat korostavat tarvetta laadukkaisiin immunoreagensseihin ja tarvetta ylläpitää asiantuntemusta mAb:iden kehittämisessä. Esitämme esimerkkejä joistakin yleisistä sovelluksista, joissa mAb-reagensseja käytetään taudinaiheuttajien, kuten SARS-koronaviruksen (SARS-CoV), Bacillus anthraciksen ja suu- ja sorkkatautiviruksen (FMD) tunnistamiseen. Hahmotellaan myös kehys, jonka avulla tutkijat voivat tehdä järkeviä päätöksiä siitä, mitä menetelmää käytetään mAb:ien kehittämiseen tutkittavan patogeenin ominaisuuksien ja aiotun jatkokäyttösovelluksen perusteella. Lopuksi esitämme hiirten immunisointia koskevat parametrit ja luokittelujärjestelmän, jossa kuvataan mAb-kehitysstrategioiden odotetut tulokset, kun käytetään immunogeeniluokkia halutun aktiivisuuden omaavien mAbien tuottamiseksi. Kruunu Lyhenteet: mAb; monoklonaalinen vasta-aine; SARS-CoV; vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus; suu- ja sorkkatautivirus; suu- ja sorkkatautivirus; PA; Bacillus anthracis -bakteerin suojaava antigeeni; BSA; naudan seerumin albumiini; FBS; nautaeläinten sikiöseerumi; HAT; hypoksantiini-aminopteriini-tymidiini; scFv; yksiketjuinen muuttuva fragmentti; Fab; fragmentti, joka vastaa antigeenin sitoutumisesta; PBL; perifeerisen veren leukosyytit; VP-1; virusproteiini 1 tai suu- ja sorkkatautiviruksen 1D-virusproteiini; IEM; immunosähkömikroskopia; IHC; immunohistokemia; IFA; immunofluoresenssi; V-geenit; immunoglobuliinin vaihtelevan alueen geenit, jotka vastaavat antigeenin kontaktialueiden koodaamisesta. \*

**Tulos**

Rationaalinen monoklonaalisten vasta-aineiden kehittäminen uusia taudinaiheuttajia, biologisia uhkia ja vieraiden eläinten taudinaiheuttajia vastaan: Antigeeniasteikko

**Esimerkki 1.5734**

Neljäs koronavirusten taudinpurkaus, joka tunnetaan nimellä 2019-nCoV, on esiintynyt Wuhanin kaupungissa Hubein maakunnassa Kiinassa joulukuussa 2019. Ehdotamme ajallisesti vaihtelevaa harvaa vektoriautoregressiivistä (VAR) mallia, jolla voidaan takautuvasti analysoida ja visualisoida tämän taudinpurkauksen dynaamisia siirtoreittejä Manner-Kiinassa 31. tammikuuta - 19. helmikuuta 2020. Tuloksemme osoittavat, että vaikutusvaltaiset maakuntien väliset reitit Hubeista ovat muuttuneet tunnistamattomiksi helmikuun 4. päivästä lähtien, kun taas omatoiminen leviäminen kussakin maakunnassa kiihtyi helmikuun 4.-15. päivän aikana. Helmikuun 16. päivästä alkaen kaikki reitit muuttuivat vähemmän havaittaviksi, eikä 18. ja 19. helmikuuta voitu tunnistaa yhtään vaikutusvaltaista siirtoa. Nämä todisteet tukevat hallituksen toimenpiteiden, kuten matkustusrajoitusten tehokkuutta Hubeissa. Tulostemme vaikutukset viittaavat siihen, että taudinpurkauksen alkuperän lisäksi virustorjunnalla on ratkaiseva merkitys maakunnissa, joissa siirtotyöläisten osuus on suurin (esim. Jiangxi, Henan ja Anhui), vuoden 2019 nCoV:n leviämisen hillitsemiseksi.

**Tulos**

Miten 2019-nCoV-epidemia leviää Manner-Kiinassa? Dynaamisten siirtoreittien takautuva analyysi \*

**Esimerkki 1.5735**

Virusten pääsy isäntäsoluihinsa sisältää useita peräkkäisiä vaiheita, joista jokaiseen voidaan puuttua terapeuttisesti. Viruksen sisäänpääsyn estäjät vaikuttavat kohdistamalla vaikutuksensa virus- ja/tai solukomponentteihin joko estämällä proteiini-proteiini-interaktioita viruksen kuoriproteiinien sisällä tai virusproteiinien ja isäntäsolun reseptorien välillä tai estämällä proteiini-lipidi-interaktioita. Mielenkiintoista on, että inhibiittorit, jotka keskittyvät kalvoon tai kalvoon ja kohdistuvat kulkeutumisprosessiin osallistuvaan proteiiniin, kuten ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) arbidoli- tai peptidi-inhibiittorit, voisivat mahdollistaa terapeuttisten vaatimusten mukaisten annosten käytön. Näiden lääkkeiden tehokkuus osoittaa, että sisäänpääsy on viruksen elinkaaren keskeinen vaihe. Pienimolekyylisiin viruslääkkeisiin, peptideihin, proteiineihin tai nukleiinihappoihin perustuvat strategiat osoittautuisivat todennäköisesti tehokkaiksi monilääkeyhdistelminä, jotta voitaisiin estää useita viruksen elinkaaren vaiheita ja estää taudin eteneminen.

**Tulos**

molekyylit, jotka kohdistuvat ympäröityjen virusten soluun pääsemiseen viruslääkkeiden torjuntastrategiana.

**Esimerkki 1.5736**

Tarkoitus: Viimeaikainen Länsi-Afrikkaa koetellut Ebola-epidemia on tartuttanut ja tappanut enemmän terveydenhuollon tarjoajia kuin mikään muu viruksen historian taudinpurkaus. Tartuntatautiepidemioissa tarvitaan parempaa ymmärrystä taudinaiheuttajien leviämisestä ja strategioita terveydenhuollon tarjoajien suojaamiseksi tartunnoilta. Tässä katsauksessa yhdistetään se, mitä tiedetään Ebola-viruksen tarttumisesta, ja henkilökohtaiset suojavarusteet, joiden tarkoituksena on estää sairaalainfektioiden leviäminen. Menetelmät: Filoviruksen tarttumista ja henkilökohtaisia suojaimia filovirusepidemioissa koskevat artikkelit käytiin läpi, ja tulokset esitellään. Lisäksi esitellään tutkimuksia, joissa arvioitiin PPE:tä sekä pukemis- ja riisumisstrategioita. Tulokset: Henkilönsuojaimet ovat yksi vaihe kattavassa infektioiden ehkäisy- ja torjuntastrategiassa, jota tarvitaan terveydenhuollon tarjoajien suojelemiseksi. Koska Ebola-virus tarttuu ensisijaisesti limakalvojen ja viiltohaavojen suorassa kosketuksessa tartunnan saaneiden potilaiden ja/tai heidän ruumiinnesteittensä kanssa, on välttämätöntä suojata nämä mahdolliset tartuntakanavat henkilönsuojaimilla osana jäsenneltyä ja ohjeistettua pukemis- ja riisumismenettelyä. Vaikutukset: Nykyiset suositukset henkilökohtaisista suojaimista sekä pukemis- ja riisumisprosesseista perustuvat anekdoottisiin kokemuksiin. Muiden kuin ihmisestä peräisin olevien virusten käyttö voi kuitenkin auttaa antamaan näyttöön perustuvia suuntaviivoja sekä henkilönsuojaimia että pukemis- ja riisumisprosesseja varten.

**Tulos**

Henkilökohtaiset suojavarusteet: Ebola-epidemian puhjetessa: Terveydenhuoltohenkilöstön suojaaminen

**Esimerkki 1.5737**

Coxsackie B3 -virus (CVB3) on merkittävin ihmisillä sydänlihastulehdusta aiheuttava patogeeni, ja viruslääkitys olisi tehokkainta taudin varhaisvaiheessa. Tässä esitämme todisteita siitä, että BW001, C-tyypin CpG-oligodeoksinukleotidi, indusoi CVB3:n vastaista aktiivisuutta ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC). Samanaikaisesti olemme osoittaneet, että BW001 saa ihmisen PBMC:t ilmentämään useiden interferonityyppien (IFN) mRNA:ta, mukaan lukien IFN-a, IFN-b, IFN-o ja IFN-g, ja ilmentämään ainakin 11 IFN-a:n alatyypin mRNA:ta. Indusoituneet IFN:t voivat osaltaan vaikuttaa CVB3:n vastaiseen aktiivisuuteen. Tulokset viittaavat siihen, että BW001:stä voitaisiin kehittää lääke, jolla voitaisiin hoitaa CVB3-tartuntatauteja indusoimalla luonnollisia sekamuotoisia IFN:iä.

**Tulos**

CpG-oligodeoksinukleotidi, joka indusoi anti-coxsackie B3 -viruksen aktiivisuutta ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa.

**Esimerkki 1.5738**

Todisteet siitä, että ihmisen rinovirustauti (HRV) ei rajoitu yksinomaan ylähengitysteihin ja voi aiheuttaa alempien hengitysteiden komplikaatioita, sekä HRV-infektioiden esiintymistiheys ja immuunipuutteisten potilaiden määrän kasvu korostavat HRV-infektioiden nopean ja tarkan diagnosoinnin tarvetta. Tässä tutkimuksessa kehitimme ensimmäisen kvantitatiivisen reaaliaikaisen nukleiinihapposekvenssiin perustuvan monistusmäärityksen, jossa on sisäinen kontrolli ja jossa käytetään molekyylimajakka-antureita ihmisen rinoviruksen serotyyppien selektiiviseen ja herkkään havaitsemiseen. Kuvasimme yksinkertaisen menetelmän RNA-kohteen tarkkaan kvantifiointiin laskemalla HRV-RNA:n positiivisuusarvot (Time to Positive, TTP). Kvantifiointikapasiteettia arvioitiin kuvaamalla nämä TTP-arvot suhteessa kohdemolekyylien lähtömäärään. Tätä yksinkertaista menetelmää käyttämällä olemme lisänneet merkittävästi reaaliaikaisen NASBA-määrityksen diagnostista tarkkuutta, täsmällisyyttä ja todenmukaisuutta. Menetelmän spesifisyys todennettiin sekä in silico- että kokeellisissa tutkimuksissa. Lisäksi määrityksen kliinisen reaktiivisuuden arvioimiseksi NASBA on validoitu bronkoalveolaarihuuhtelunäytteillä (BAL). Kvantitatiivisen NASBA-määrityksemme todettiin olevan hyvin spesifinen, tarkka ja täsmällinen, ja sen toistettavuus ja uusittavuus on hyvä.

**Tulos**

Kvantitatiivisen reaaliaikaisen nukleiinihapposekvenssiin perustuvan, sisäisen kontrollin sisältävän nukleiinihappoamplifikaatiomäärityksen kehittäminen käyttäen molekyylimajakka-antureita ihmisen rinoviruksen serotyyppien selektiiviseen ja herkkään havaitsemiseen.

**Esimerkki 1.5739**

Hantavirusten rakenneproteiinien uskotaan paikallistuvan viruksen tartuttamissa solunsisäisiin kalvoihin, jotka usein tunnistetaan Golgin kalvoiksi. Kun virus on nystyröitynyt Golgin luminaalitilaan, virusta sisältävät vesikkelit kulkeutuvat plasmakalvoon kulkeutumisreittejä pitkin, joita ei ole tarkkaan määritelty. Uuden maailman hantaviruksen, Andes-viruksen, avulla olemme tutkineet eri Rab-proteiinien roolia hantaviruspartikkelien vapautumisessa infektoituneista soluista. Rabien 8 ja 11 havaittiin kolokalisoituvan Andes-viruksen proteiinien kanssa viruksen infektoimissa soluissa ja cDNA:sta ekspressoituna, mikä osoittaa kierrätysendosomin olevan tärkeä organelli hantavirusinfektiossa. Rab11a:n yksinään tai Rab11a:n ja Rab11b:n yhdessä pienen häiritsevän RNA:n välityksellä tapahtuva alasajo johti infektiivisten virushiukkasten erittymisen vähenemiseen infektoituneista soluista. Rab8a:n alaregulaatio ei muuttanut tarttuvan viruksen vapautumista, mutta molempien isomuotojen vähentäminen muutti sitä. Nämä tiedot osoittavat, että kierrätysendosomi ja Rab-proteiinit, jotka liittyvät vesikkelikuljetukseen tähän solunsisäiseen organelliin tai siitä pois, ovat tärkeä reitti hantaviruksen kulkeutumisessa plasmakalvolle.

**Tulos**

Kierrätysendosomin, Rab8:n ja Rab11:n rooli hantaviruksen vapautumisessa epiteelisoluista.

**Esimerkki 1.5740**

Pyhä birmankissa Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) α1-happoinen glykoproteiini (AGP) CD4/CD8-suhde Th1-sytokiinit A B S T R A C T Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida, onko pyhä birmankissoilla (HB) erikoinen immuuniprofiili ja onko niillä suurempi osuus kissojen koronavirustartunnoista (FCoV). Leukosyyttien ja lymfosyyttien alaryhmät, vasta-ainetitterit, α1-happoinen glykoproteiini (AGP), globuliinifraktiot, IL-4-, IL-12- ja IFN-γ-arvot veressä ja FCoV:n erittyminen ulosteeseen määritettiin HB:ltä (n = 75) ja muiden rotujen kissoilta (n = 94). HB:llä todettiin huomattavasti korkeampi CD4/ CD8-suhde, IFN-γ-pitoisuus ja IL12/IL4-suhde sekä huomattavasti alhaisempi IL-4-pitoisuus ja irtoavien osuus kuin muilla roduilla. Muita eroja ei havaittu. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tämä tutkimus ei osoittanut, että HB:llä olisi erikoisia immuuniprofiileja, lukuun ottamatta vallitsevaa Th1-profiilia, mikä saattaa selittää, miksi tapauksissamme irtoajien osuus oli HB:llä pienempi kuin muilla roduilla.

**Tulos**

Tartuntanopeuden ja tulehduksen/immuniteetin merkkiaineiden välinen suhde pyhillä birmaanikissoilla, joilla on kissan coronavirus.

**Esimerkki 1.5741**

Tavoitteet: Etikka-paistettu Radix Bupleuri (VBRB) tehostaa syöpälääkkeiden aktiivisuutta maksassa lisäämällä niiden jakautumista maksassa. Tämä ilmiö saattaa kuitenkin liittyä lääkeaineiden kuljettajiin. Tutkimme saikosaponiini b2:n (SSb2; VBRB:n pääkomponentti) vaikutusta eri lääkekuljettajien aktiivisuuteen ja ilmentymiseen sekä normaaleissa soluissa että soluissa, jotka yliekspressoivat kuljettajaa. Tärkeimmät menetelmät: Kuljettajien aktiivisuutta analysoitiin niiden solusubstraattien pitoisuuksien perusteella. Kolkisiinin (Pgp:n ja MRP1:n substraatti) ja sisplatiinin (OCT2:n ja MRP2:n substraatti) pitoisuudet määritettiin korkean suorituskyvyn nestekromatografialla (HPLC). Rodamiini B:n pitoisuus määritettiin virtaussytometrialla. Kuljettajageenin ja -proteiinin ilmentyminen määritettiin qRT-PCR:llä ja Western blotting -analyysillä. Tärkeimmät tulokset: SSb2 lisäsi kolkisiinin effluxia HEK293-soluissa ensisijaisesti lisäämällä Mrp1-aktiivisuutta, riippumatta geenin ja proteiinin ilmentymisestä. SSb2 paransi Mrp2:n toimintaa ja lisäsi sisplatiinin effluxia BRL3A-soluissa säätämällä Mrp2:n geeniekspressiota, ja sillä oli marginaalinen vaikutus Pgp:hen normaaleissa soluissa. SSb2 lisäsi OCT2:n aktiivisuutta OCT2-HEK293-soluissa lisäämällä OCT2-proteiinin ja mRNA:n ilmentymistä; SSb2 kuitenkin esti MRP2:n aktiivisuutta MRP2-HEK293-soluissa vähentämällä MRP2-proteiinin ilmentymistä ja vähensi Pgp:n ja MRP1:n aktiivisuutta Pgp- ja MRP1-HEK293-soluissa. Merkitys: SSb2 saattaa mahdollisesti olla VBRB:n keskeinen aktiivinen komponentti, joka tehostaa syöpälääkkeiden hepatotargetointia estämällä moniresistenssiin liittyvien lääkekuljettajien (Pgp, MRP1 ja MRP2) toimintaa ympäristöstä riippuvaisella tavalla.

**Tulos**

Saikosaponiini b2 tehostaa syöpälääkkeiden hepatotargeting-vaikutusta estämällä monilääkeresistenssiin liittyvien lääkekuljettajien toimintaa.

**Esimerkki 1.5742**

Havaitsimme, että useimmilla eurooppalaisilla innovaatiokumppaneilla oli tunnettuja vuorovaikutuksia muiden virusten kanssa. Ennustimme myös, että ATP6V0C on laaja-alainen välttämätön isäntätekijä, ja validoimme sen välttämättömyyden EV71-infektion kannalta in vitro. EIP:t ja niiden vuorovaikutuksessa olevat proteiinit olivat todennäköisemmin tulehduskipulääkkeiden ja neurologisten lääkkeiden kohteita, mikä osoittaa niiden potentiaalia toimia isäntäkeskeisinä viruslääkkeiden torjuntakohteina. Niinpä käytimme liitettävyyskarttaa löytääkseen lääkkeitä, jotka estävät EIP:n ilmentymistä. Ennustimme tanespimysiiniä yhdeksi ehdokkaaksi ja osoitimme sen antiviraalisen tehokkuuden in vitro. Nämä tulokset tarjoavat ensimmäisen systemaattisen EV71:n ja isännän proteiinien vuorovaikutusten tunnistamisen, EIP-proteiinien ominaisuuksien analyysin ja osoituksen niiden arvosta kehitettäessä isännälle suunnattuja viruslääkkeitä. Picornaviridae-heimoon kuuluva enterovirus 71 (EV71) on yksi ihmisten käsi-, suu- ja sorkkataudin (HFMD) yleisimmistä aiheuttajista erityisesti Aasian ja Tyynenmeren alueella 1 . Vaikka EV71-infektion aiheuttama HFMD johtaa useimmiten lieviin oireisiin, tauti voi vaikeutua vakavilla oireilla, kuten poliomyeliitin kaltaisella halvauksella, enkefalomyeliitillä, sydänlihastulehduksella ja vastasyntyneiden sepsiksellä, jotka voivat johtaa vakaviin ja jopa kuolemaan alle 5-vuotiaiden lasten infektioissa 2-5 . Vaikeiden infektioiden tehokkaan hoidon ja ennaltaehkäisevien rokotteiden puuttuessa taudinpurkaukset ja toistuvat EV71-epidemiat ovat suuri uhka kansanterveydelle ja aiheuttavat laajalle levinnyttä paniikkia epidemioiden aikana 1-6 . EV71:n genomi on yksijuosteinen positiivinen RNA, joka on kooltaan noin 7,4 kb ja sisältää kolme koodausaluetta: P1, P2 ja P3. P1-alue koodaa neljää rakenneproteiinia (ulkoinen VP1, VP2 ja VP3 sekä sisäinen VP4), kun taas P2- ja P3-alueet koodaavat seitsemän muuta kuin rakenneproteiinia (P2-alueen koodaamat 2A, 2B ja 2C sekä P3-alueen koodaamat 3A, 3B, 3C ja 3D) 1 . VP1-geeniin perustuva EV71:n fylogeneettinen analyysi jakoi tämän viruksen kolmeen itsenäiseen sukulinjaan, jotka on nimetty A-, B- ja C-linjoiksi, joista genotyypit B ja C kiertävät edelleen maailmanlaajuisesti 7 . Tässä tutkimuksessa keskityttiin EV71:n genotyyppiin C, joka edelleen kiertää Kiinassa. Järjestelmällisen isännän ja viruksen vuorovaikutustutkimuksen nopea kehitys on tuottanut uutta tietoa kliinisiä sovelluksia ja virusinfektioiden verkostopohjaisia malleja varten 8 . Virusinfektioiden hoidossa, kuten Tamiflussa, joka on influenssavirus A:n omiin proteiineihin ja neuraminidaasiin kohdistuva lääke, on tähän mennessä edistytty vain vähän. Tämä vähäinen edistys on johtunut virusten genomien nopeasta mutaatiosta, joka johtaa siihen, että viruksiin kohdennetut lääkkeet menettävät tehoaan uusia variantteja vastaan. Samaan aikaan kun isännän ja viruksen välisiä fysikaalisia vuorovaikutustietoja, proteiinien annotointia RNA-interferenssillä (RNAi) ja muita toiminnallisia tietoja on pyritty keräämään järjestelmällisesti ja nopeasti, olemme viime aikoina nähneet muutoksia viruslääkkeiden tutkimuksen näkökulmassa 9 . Virusten kannalta olennaisiin isäntätekijöihin kohdistuvat lääkkeet voivat olla laajakirjoisia ja mutanttiherkkiä. Yleinen menetelmä virusten kannalta olennaisten isäntätekijöiden tunnistamiseksi on isäntägeenien kaataminen ja sen määrittäminen, onko virusinfektio hallinnassa. Tämä lähestymistapa ei kuitenkaan ole käytännöllinen kaikkien virusten kohdalla, koska sen toistuvuus on alhainen ja kustannukset korkeat. Viruksen ja isännän proteiini-proteiini-interaktomi tarjoaa myös potentiaalisia isännän kohteita virustutkimusta varten. Hiiva-kaksoishybridijärjestelmä (Y2H) otettiin käyttöön kaksikymmentäviisi vuotta sitten, ja sitä on käytetty laajalti malliorganismien sekä patogeenien ja isäntien proteiini-proteiiniverkostojen, kuten bakteerien, hiivan, hedelmäkärpästen, kasvainvirusten ja isäntien sekä herpesvirusten ja isäntien, tutkimiseen 10-12 . Genominlaajuisesta hiiva-kaksoishybridiseulonnasta saadut valtavat interaktomitietoaineistot ovat helpottaneet huomattavasti sellaisten ratkaisevien proteiinien tunnistamista, joita pidetään lääkkeisiin soveltuvina. Virusten kanssa vuorovaikutuksessa olevien isäntäproteiinien laaja jakauma vaikeuttaa kuitenkin useisiin isäntäkohteisiin kohdistuvien lääkkeiden valintaa. Enterovirus 71:n osalta ei ole tutkittu genominlaajuista RNAi-seulontaa eikä viruksen ja isännän proteiini-proteiini-interaktioiden tunnistamista. Rakensimme tässä EV71-proteiinien vuorovaikutusverkoston, ja integroimalla julkisia proteiini- ja lääketietokantoja tarkistimme proteiinien toiminnot, tutkimme niiden mahdollisuuksia toimia lääkekohteina ja ennustimme viruksenvastaisia lääkkeitä (kuva 1). Tunnistimme EV71-proteiinien ja isäntäsolujen proteiinien välisiä vuorovaikutuksia käyttämällä hiiva-kaksoishybridiseulaa (Y2H) EV71-infektion verkostonäkymän luomiseksi. Tuotettiin viruksen ORFeome, joka sisälsi kaikkia täyspitkiä kypsiä proteiineja ja useita EV71 BrCr:n proteiinidomeeneja koodaavia ORF:eja. Nämä syöttisekvenssit kloonattiin fuusiovektoreihin, joissa oli GAL4:n DNA:ta sitova domeeni. Syöttikonstruktiot seulottiin ihmisen aivojen cDNA-kirjastoa vastaan käyttäen erittäin tiukkaa Y2H-määritystä. Tunnistettiin 29 EV71:n ja ihmisen proteiinien välistä vuorovaikutusta. Integroidun EV71:n ja ihmisen proteiinien välisen vuorovaikutusverkoston analyysi paljasti EV71:n ja ihmisen proteiinien vuorovaikutuksessa olevien proteiinien topologiset ominaisuudet ja EV71-infektioon liittyvät toiminnalliset reitit. Päällekkäisanalyysin avulla, joka koski EIP:itä ja proteiineja, joilla on vuorovaikutuksia tai toiminnallisia yhteyksiä muiden virusten kanssa, havaittiin, että ATP6V0C saattaa olla laaja-alainen olennainen isäntätekijä, ja validoitiin edelleen sen olennaisuus EV71-infektiossa in vitro. Tämän jälkeen kartoitimme EIP:t tunnettuihin lääkekohteisiin; niihin liittyvät lääkeaiheet kattoivat pääasiassa EV71-infektioon liittyvät oireet, mikä osoittaa EIP:iden potentiaalia toimia isännälle suunnattuina viruslääkkeiden torjuntakohteina. Käytimme liitettävyyskarttaresursseja löytääkseen lääkkeitä, jotka estävät EIP:itä, ja auttaaksemme validoimaan EIP:iden arvon viruksenvastaisina kohteina. Lääkeaine tanespimysiini osoitti merkittävintä EIP:n ilmentymisen estoa ja esti merkittävästi EV71-infektiota in vitro.

**Tulos**

Ihmisen enterovirus 71 -proteiinien vuorovaikutusverkko kehottaa viruksenvastaisen lääkkeen uudelleen sijoittamiseen AVOIMAAN

**Esimerkki 1.5743**

Rotta-, hiiri- ja ihmisaivoissa on havaittu uusi angiotensiinien II ja III sitoutumiskohta, jonka parakloorimerkuribentsoaatti paljastaa. Ensimmäiset tutkimukset tästä sitoutumiskohdasta osoittavat, että se ei ilmene rotan ja hiiren lisämunuaisissa, maksassa tai munuaisissa. Sen selvittämiseksi, esiintyykö tätä sitoutumiskohtaa muissa hiiren kudoksissa, tämän sitoutumiskohdan ilmentyminen tutkittiin 8 kudoksesta radioligandin sitoutumistestillä ja sitä verrattiin tämän sitoutumiskohdan ilmentymiseen etuaivoissa. Kiveksen, lisäkiveksen, siemennesteen, sydämen, pernan, haiman, keuhkojen, luurankolihaksen ja etuaivojen homogenaattien partikkelifraktioita inkuboitiin 125 I-sarkosiini 1 , isoleusiini 8 angiotensiini II:lla 0,3 mM parakloorimerkuribentsoaatin sekä 10 µM losartaanin ja 10 µM PD123319:n läsnäollessa tai poissaollessa (AT 1- ja AT 2 -reseptorien kyllästämiseksi). Spesifistä (3 µM angiotensiini II:n syrjäyttävää) suuren affiniteetin sitoutumista esiintyi kiveksissä N etuaivoissaN lisäkiveksissäN pernassa N haimassa N keuhkoissa, kun parakloorimerkuribentsoaatti oli läsnä. Sitoutumista ei voitu luotettavasti havaita sydämessä, luurankolihaksessa ja siemenvesikkelissä. 125 I-sarkosiini 1 , isoleusiini 8 angiotensiini II:n suurta affiniteettia havaittiin satunnaisesti haimassa ilman parakloorimerkuribentsoaattia. Tämä viittaa siihen, että tällä uudella angiotensiinin sitoutumiskohdalla voi olla toiminnallinen merkitys näissä kudoksissa.

**Tulos**

Angiotensiinien II ja III uuden sitoutumiskohdan jakautuminen hiiren kudoksissa.

**Esimerkki 1.5744**

Taustaa: Näytteen sisältämien bakteerien ja virusten tunnistaminen on hyödyllistä tautidiagnostiikassa, tuoteturvallisuudessa, ympäristön luonnehdinnassa ja tutkimuksessa. Array-pohjaiset menetelmät ovat osoittautuneet käyttökelpoisiksi, sillä niiden avulla voidaan kohtuullisin kustannuksin havaita yhdellä määrityksellä mikä tahansa mikrobi tuhansien sekvensoitujen mikrobien joukosta. Suunnittelimme yleismikrobien havaitsemisjoukon (MDA), jolla voidaan havaita kaikki tunnetut virukset (mukaan lukien faagit), bakteerit ja plasmidit, ja kehitimme uudenlaisen tilastollisen analyysimenetelmän, jolla voidaan tunnistaa organismien sekoituksia monimutkaisista näytteistä, jotka on hybridisoitu joukolle. Joukko kattaa laajemmin bakteeri- ja viruskohteet, ja se perustuu tuoreempiin sekvenssitietoihin ja useampaan koettimeen kohdetta kohti kuin muut kirjallisuudessa olevat mikrobien havaitsemis- ja löytämisjoukot. Perhekohtaiset koettimet valittiin kaikille sekvensoiduille täydellisille virus- ja bakteerigenomeille, segmenteille ja plasmideille. Koettimet suunniteltiin siten, että ne sietävät jonkin verran sekvenssivaihtelua, jotta voidaan havaita poikkeavia lajeja, joilla on homologiaa sekvensoitujen organismien kanssa, ja että niillä ei ole merkittäviä yhtäläisyyksiä ihmisen genomisekvenssin kanssa. Tulokset: Sokkotesteissä, joissa näytteisiin lisättiin yksittäisiä tai useita viruksia, MDA pystyi tunnistamaan lajit tai kannat oikein. Kliinisissä uloste-, seerumi- ja hengitystienäytteissä MDA pystyi havaitsemaan ja kuvaamaan useita viruksia, faageja ja bakteereja näytteessä perhe- ja lajitasolle, mikä vahvistettiin PCR:llä. MDA:ta voidaan käyttää monitahoisissa näytteissä esiintyvien virusten ja bakteerien tunnistamiseen.

**Tulos**

Mikrobien havaitsemisjoukko (MDA) virusten ja bakteerien havaitsemiseen

**Esimerkki 1.5745**

Japanissa eristetyt naudan koronavirukset (BCoV:t) koostuvat neljästä geneettisestä ryhmästä, mikä määritettiin fylogeneettisellä analyysillä käyttäen S-glykoproteiinigeenin polymorfista aluetta (aa 456-592). BCoV:n japanilaisia kenttäisolaatteja, Kakegawan vertailukantaa ja rokotekantaa 66/H analysoitiin niiden antigeenisten ominaisuuksien osalta epäsuoralla immunofluoresenssilla ja neutralisaatiotesteillä. Näiden BCoV:iden välillä ei havaittu merkittäviä eroja suorissa immunofluoresenssitesteissä. Neutralisaatiotesteissä BCoV:iden välillä havaittiin kuitenkin antigeenisiä eroja, vaikkakaan ei ollut selvää viitteitä erillisestä serotyypistä. Monoklonaalisella vasta-aineella 4H4 ryhmään 1 kuuluvaa Kakegawa-kantaa vastaan ei ollut merkittävää neutraloivaa aktiivisuutta ryhmien 2, 3 ja 4 virusten suhteen. Siksi arvelemme, että näiden ryhmien väliset geneettiset erot ovat saattaneet muuttaa niiden antigeenisyyttä. 4H4:n neutraloinnille vastustuskykyisten mutanttivirusten analyysi paljasti, että Kakegawa-kannan antigeeninen kohta karttuu S-glykoproteiinin aminohappoasemaan 284. Tämä kohta ei ole homologinen ryhmään 1 kuuluvan Quebec-kannan tunnetun antigeenisen kohdan (aa 528) kanssa, eikä se sijaitse konformaatiodomeenissa, joka käsittää domain I:n (aa 351-403) ja domain II:n (aa 517-621). Tämä aminohappo muodostaa BCoV:n neutralisaatioepitoopin, joka eroaa Quebec-kannan aa 528:sta. Nämä tulokset viittaavat BCoV:n antigeeniseen evoluutioon Japanissa kiertävien geneettisten ryhmien välillä.

**Tulos**

Antigeenivaihtelu viimeaikaisissa japanilaisissa nautojen koronavirusten isolaateissa, jotka kuuluvat fylogeneettisesti erillisiin geneettisiin ryhmiin.

**Esimerkki 1.5746**

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. Suolistoperäinen alkueläininfektio on yleisin ripulin syy HIV-seropositiivisilla henkilöillä (taulukko), ja siihen liittyy apoptoosia, satunnaisia kryptoabskesseja ja paljon vakavampaa villusatrofiaa kuin pelkän HIV-infektion yhteydessä. 18 Malabsorptio ja ruoansulatushäiriöt lisäävät suolen toimintaa. Oireet kuitenkin jatkuvat huolimatta

**Tulos**

HIV-infektion ruoansulatuskanavan oireet Systemaattinen katsaus satunnaistetuista tutkimuksista, jotka koskevat interventioita, joilla autetaan potilaita noudattamaan lääkemääräyksiä.

**Esimerkki 1.5747**

Komplementtijärjestelmällä on ratkaiseva rooli isännän puolustautumisessa patogeeni-infektioita vastaan sekä vaurioituneiden tai muuttuneiden itsekomponenttien tunnistamisessa ja poistamisessa. Komplementtijärjestelmän aktivoituminen voi käynnistyä kolmella eri reitillä - klassisella, vaihtoehtoisella ja lektiinireitillä - ja johtaa proteolyyttiseen kaskadiin, joka johtaa useisiin biologisiin prosesseihin, kuten tunkeutujien opsonisaatioon ja fagosytoosiin, tulehdukseen, solujen lyysiin sekä immuunikompleksien ja apoptoottisten solujen poistamiseen. Lisäksi se toimii linkkinä synnynnäisen ja adaptiivisen immuunivasteen välillä. Lektiinireitin (LP) aktivoitumista välittävät seriiniproteaasit, joita kutsutaan mannaaniin sitoutuviksi lektiiniin (MBL) assosioituneiksi seriiniproteaaseiksi (MASP), jotka liittyvät kuvantunnistusmolekyyleihin (PRM), jotka tunnistavat hiilihydraatteja tai asetyloituja yhdisteitä patogeenien tai apoptoottisten solujen pinnoilla. Nämä johtavat komplementti C2:n ja C4:n proteolyysiin, jolloin syntyy C3-konvertaasi (C4b2a), joka jatkaa komplementin aktivaatiokaskadia, joka huipentuu vieraiden molekyylien eliminointiin. Tässä luvussa esitetään yleiskatsaus komplementtijärjestelmään keskittyen MASP:n ja sen geenien karakterisointiin sekä sen tehtäviin immuunivasteessa.

**Tulos**

8 Seriiniproteaasit komplementtijärjestelmän lektiinireitillä

**Esimerkki 1.5748**

Uusi sikojen epidemiaripuli (PED) on aiheuttanut tuhoisia taloudellisia menetyksiä sikataloudelle maailmanlaajuisesti. Vaikka autofagian ja virusinfektion välistä suhdetta on tutkittu laajasti, autofagian konkreettista roolia sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) infektiossa ei ole raportoitu. Tässä tutkimuksessa osoitettiin läpäisyelektronimikroskopian, konfokaalimikroskopian ja Western blot -analyysin avulla, että PEDV:n tehokas replikaatio laukaisee autofagian. Lisäksi autofagian vahvistettiin hyödyttävän PEDV:n replikaatiota käyttämällä autofagian säätelijöitä ja RNA-interferenssiä. Lisäksi autofagia saattaa liittyä tulehdussytokiinien ilmentymiseen ja sillä saattaa olla positiivinen takaisinkytkentä NF-κB-signalointireitin kanssa PEDV-infektion aikana. Tämä työ on ensimmäinen yritys tutkia autofagian ja PEDV-infektion välistä monimutkaista vuorovaikutusta. Löydöksemme saattavat nopeuttaa ymmärrystämme PEDV-infektion patogeneesistä ja tarjota uusia näkemyksiä tehokkaiden terapeuttisten strategioiden kehittämiseen. Virukset 2017, 9, 53 2 of 16 vahingoittuneet organellit toimitetaan lysosomeihin hajotettaviksi ja kierrätettäviksi [8, 9] . Autofagiaa voidaan indusoida erilaisilla solunsisäisillä ja solunulkoisilla ärsykkeillä, kuten ravinnehädällä, endoplasmisen retikulumin (ER) stressillä, patogeeniin liittyvillä molekyylimalleilla (PAMP) ja virusinfektiolla [10] . Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että autofagialla on sekä virusta vastaan että virusta vastaan vaikuttavia rooleja monenlaisten virusten elinkaaressa ja patogeneesissä [11] . Erityisesti autofagia on isännän luontainen puolustusmekanismi, joka estää virusten replikaatiota tai eliminoi viruksia kuljettamalla ne lysosomaaliseen osastoon hajotettaviksi. Samaan aikaan virukset kehittävät monia mekanismeja autofagian estämiseksi tai jopa sen kaappaamiseksi omaksi hyödykseen, kuten ihmisen sytomegalovirus (HCMV) ja herpes simplex -virus tyyppi 1 (HSV-1) [9, [12] [13] [14] . Autofagian uskotaan kuitenkin myös toimivan alustana virusten replikaatiolle, erityisesti RNA-viruksille, kuten klassiselle sikaruttovirukselle (CSFV), sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirukselle (PRRSV) ja rotavirukselle (RV), jotka hyödyntävät autofagosomin kaltaisten vesikkelien kalvoja replikaatiossaan [15] [16] [17] . Nämä polaariset ominaisuudet paljastavat autofagian ja virusinfektion monimutkaisen suhteen. Aiempi proteomitutkimus osoitti, että useammat eri tavoin ilmentyvät proteiinit kartoitettiin autofagiapolulle, ja mikrotubulukseen assosioitunut proteiini 1B, joka on autofagian hyödyllinen biomarkkeriproteiini, oli säännelty ylöspäin PEDV-infektoituneissa Vero-soluissa [18] . Lisäksi aiempi tutkimuksemme osoitti, että mTOR (mammalian target of rapamycin) -reitti, joka liittyy läheisesti solujen autofagiaan, oli alasreguloitunut ja että autofagiaan liittyvä proteiini ATG5 oli ylösreguloitunut PEDV-infektion aikana [19] . Nämä tutkimukset osoittivat, että autofagia saattaa osallistua PEDV-infektioon, mutta autofagian erityistä tehtävää PEDV-infektioprosessissa ei ole selvitetty. Tässä tutkimuksessa osoitimme ensimmäistä kertaa, että autofagia käynnistettiin Vero-soluissa PEDV-infektion aikana edistämään sen replikaatiota. Lisäksi autofagia saattaa välittää PEDV-infektion aiheuttamia tulehdusreaktioita ja korreloida positiivisesti NF-κB-signalointireitin kanssa. Program of China (2016YFD0500702) ja Kiinan maatalouden tutkimusjärjestelmä (CARS-36). Kiitämme prof. Xiang Maoa Shanghain eläinlääketieteellisestä tutkimuslaitoksesta GFP-mRFP-LC3-tandem-reporttikonstruktiosta.

**Tulos**

Porcine Epidemic Diarrhea Virus indusoi autofagiaa replikaationsa eduksi.

**Esimerkki 1.5749**

Magnesiumiin (Mg) perustuva biometalli houkuttelee kliinisiä sovelluksia sen biohajoavuuden ja kudosten uudistumista edistävien myönteisten biologisten vaikutusten vuoksi erityisesti ortopediassa, mutta sen taustalla olevat anaboliset mekanismit merkityksellisissä kliinisissä sairauksissa puuttuvat. Tässä tutkimuksessa tutkittiin magnesiumin (Mg) ja C-vitamiinin (VC) lisäyksen vaikutusta steroidien aiheuttaman osteonekroosin (SAON) ehkäisemiseen rotan kokeellisessa mallissa. SAON-rotille annettiin päivittäin suun kautta 50 mg/kg Mg:tä tai 100 mg/kg VC:tä tai yhdistelmää tai vesikontrollia 2 tai 6 viikon ajan. Osteonekroosi arvioitiin histologisesti. Seerumin Mg, VC ja luun vaihtuvuuden merkkiaineet mitattiin. Angiografiaa varten valmistettuja mikrofilmiperfuusionäytteitä ja trabekulaarista arkkitehtuuria arvioitiin mikro-CT:llä. Primääriset luuydinsolut eristettiin kustakin ryhmästä, jotta voitiin arvioida niiden mahdollisuuksia osteoblastogeneesiin ja osteoklastogeneesiin. Mekanismit testattiin in vitro. Histologinen arviointi osoitti SAON-vaurioita steroideilla hoidetuissa ryhmissä. Mg- ja VC-lisäys vähensi synergisesti osteosyyttien apoptoosia ja osteoklastien määrää ja lisäsi osteoblastien pinta-alaa. VC-lisäys lisäsi merkittävästi luun muodostumisen merkkiainetta PINP:tä, ja yhdistelmä vähensi merkittävästi luun resorptiomerkkiainetta CTX:ää. TNFα:n ilmentyminen ja oksidatiivinen vaurio vähenivät luuytimessä Mg/VC-yhdistelmäryhmässä. Mg lisäsi merkittävästi veren perfuusiota proksimaalisessa sääriluussa ja vähensi vuotohiukkasia distaalisessa sääriluussa 2 viikkoa SAON-induktion jälkeen. VC lisäsi merkittävästi luuytimen solujen osteoblastien erilaistumispotentiaalia ja paransi trabekulaarista arkkitehtuuria. Yhdistelmälisäys esti merkittävästi luuydinsolujen osteoklastien erilaistumispotentiaalia. In vitro -tutkimus osoitti VC:n edistävän osteoblastien erilaistumisvaikutusta ja Mg:n tulehdusta ehkäisevää ja angiogeneesiä edistävää vaikutusta sekä taustalla olevia mekanismeja. Mg:n ja VC:n lisäys voisi synergisesti lievittää SAON:ia rotilla, mikä osoittaa metallimineraalien suuria mahdollisuuksia SAON:n ehkäisyssä.

**Tulos**

Magnesiumin ja C-vitamiinin lisäys lieventää steroidien aiheuttamaa osteonekroosia rotan mallissa.

**Esimerkki 1.5750**

Maailman terveysjärjestö (WHO) on äskettäin julistanut vuoden 2019 koronavirustauti (COVID-19) maailmanlaajuiseksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi. Tapausten ajantasaistettu analyysi saattaa auttaa tunnistamaan taudin vakavuuden ominaispiirteet ja riskitekijät. Otimme tiedot 47 potilaasta, joilla oli vahvistettu COVID-19 Wuhanin yliopiston Renmin-sairaalasta 1. helmikuuta ja 18. helmikuuta 2020 välisenä aikana. COVID-19-potilaiden vakavuusaste (vakava vs. ei-vaikea) määriteltiin sisäänottohetkellä American Thoracic Societyn (ATS) ohjeiden mukaisesti yhteisön hankkimaa keuhkokuumetta (CAP) varten. Mediaani-ikä oli 64,91 vuotta, joista 26 tapausta (55,31 %) oli miehiä ja 70,83 % oli vakavia tapauksia. Vakavilla potilailla oli korkeammat APACHE II- (9,92 vs. 4,74) ja SOFA-pisteet (3,0 vs. 1,0) sairaalaan tullessa sekä korkeammat PSI- (86,13 vs. 61,39), Curb-65- (1,14 vs. 0,48) ja CT-semikvantitatiiviset pisteet (5,0 vs. 2,0) verrattuna ei-vaikeisiin potilaisiin. Kaikista yksimuuttujaparametreista APACHE II, SOFA, lymfosyytit, CRP, LDH, AST, cTnI, BNP ym. olivat merkitsevästi COVID-19:n vaikeusasteen riippumattomia riskitekijöitä. Näistä LDH oli positiivisimmin yhteydessä sekä APACHE II- (R = 0,682) että SOFA-pisteisiin (R = 0,790) sekä PSI- (R = 0,465) ja CT-pisteisiin (R = 0,837). Näiden valittujen parametrien diagnostisen arvon arvioimiseksi LDH:n (0,9727) herkkyys (100,00 %) ja spesifisyys (86,67 %) olivat suurimmat, kun raja-arvo oli 283. Suojaavana tekijänä alle 1,045 x 10 9 /L lymfosyyttien määrä osoitti hyvää tarkkuutta vakavien potilaiden tunnistamisessa, AUC = 0,9845 (95 %CI 0,959-1,01), suurin spesifisyys (91,30 %) ja herkkyys (95,24 %). Lisäksi LDH korreloi positiivisesti CRP:n, AST:n, BNP:n ja cTnI:n kanssa, kun taas se korreloi negatiivisesti lymfosyyttisolujen ja niiden alaryhmien kanssa, mukaan lukien CD3 + , CD4 + ja CD8 + T-solut (P < 0,01).

**Tulos**

Laktaattidehydrogenaasi, vakavan COVID-19-potilaan riskitekijä: Takautuva ja havainnointitutkimus

**Esimerkki 1.5751**

Raportoimme äskettäin CW:n suurimolekyylipainoisen fraktion (HMF) immuniteettia vahvistavista vaikutuksista makrofageissa ja immunosuppressoituneissa hiirissä, ja tämä vaikutus johtui raa'asta polysakkaridista. Koska polysakkarideilla voi olla myös tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia, tutkimme CW:n HMF:stä saadun raakapolysakkaridin (HMFO) tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia ja niihin liittyviä molekyylimekanismeja hiirissä, joilla oli dekstraanisulfaattinatriumilla (DSS) indusoitu koliitti, ja lipopolysakkaridilla indusoiduissa RAW 264.7 -makrofageissa. HMFO paransi koliitin patologisia ominaisuuksia ja vähensi merkittävästi proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa seerumissa. Histologinen analyysi osoitti, että HMFO paransi DSS:n aiheuttamien histologisten vaurioiden, kuten epänormaalien kryptien, kryptojen häviämisen ja tulehdussolujen infiltraation merkkejä. Lisäksi HMFO esti iNOS- ja COX-2-proteiinien ilmentymistä sekä fosforyloidun NF-κB p65:n tasoja paksusuolen kudoksessa hiirissä, joilla oli DSS:n aiheuttama koliitti. Makrofageissa HMFO esti useita tulehdukseen osallistuvia sytokiineja ja entsyymejä, kuten prostaglandiini E 2 :tä, typpioksidia, tuumorinekroositekijä-α:ta, interleukiini-6:ta, indusoituvaa typpioksidisyntaasia ja syklo-oksygenaasi-2:ta heikentämällä ydintekijä-κB:tä (NF-κB) ja mitogeeniaktivoituja proteiinikinaaseja. HMFO vaimensi tulehdusta sekä in vitro että in vivo ensisijaisesti estämällä NF-κB:n aktivoitumista. Tuloksemme osoittavat, että HMFO on lupaava lääke tulehduksellisten suolistosairauksien, kuten paksusuolentulehduksen, hoitoon.

**Tulos**

Cynanchum wilfordii -polysakkaridit tukahduttavat dekstraanisulfaattinatriumin aiheuttaman akuutin koliitin hiirillä ja tulehdusvälittäjäaineiden tuotannon makrofageista.

**Esimerkki 1.5752**

Taustaa: Ebola-virustautiepidemia, joka iski äskettäin joihinkin Länsi-Afrikan maihin, korostaa tarvetta kouluttaa riskiryhmään kuuluvia terveydenhuollon työntekijöitä tautien ehkäisytaitoihin. Vaikka Ghanassa ei ole kirjattu (eikä ole vielä kirjattu) yhtään tapausta ja useat terveydenhuollon työntekijät ovat saaneet lukuisia koulutusohjelmia, ei ole tietoja mistään tutkimuksesta, jossa olisi arvioitu terveydenhuollon työntekijöiden valmiuksia EVD:n ja muiden hätätilanteille alttiiden tautien osalta Ghanassa. Siksi teimme sairaalapohjaisen poikkileikkaustutkimuksen, johon osallistui 101 terveydenhuollon työntekijää kahdesta Kumasin, Ghanan laitoksesta, arvioidaksemme terveydenhuollon työntekijöiden valmiustasoa vastata mahdolliseen EVD:hen. Menetelmät: Annoimme henkilökohtaisen kyselylomakkeen käyttäen mukautettua WHO:n (2015) ja CDC:n (2014) Ebola-valmiuden tarkistuslistaa ja arvioimme ghanalaisten terveydenhuollon työntekijöiden yleisiä tietopuutteita ja valmiutta valituissa terveydenhuollon laitoksissa Ghanan Ashanti-alueella lokakuusta joulukuuhun 2015. Tulokset: Yhteensä 92 (91,09 %) terveydenhuollon työntekijää ilmoitti, että heillä ei ollut riittävää koulutusta EVD-epäillyn tapauksen käsittelyyn. Vain 25,74 prosenttia (n = 26) katsoi, että heidän tiloissaan oli riittävästi välineitä EVD-potilaiden käsittelyyn ja hoitoon. Kun heiltä kysyttiin, mitä desinfiointiainetta he käyttävät hoidettuaan ja hoidettuaan EVD-epäillyn potilaan, vain 8,91 prosenttia (n = 9) pystyi tunnistamaan oikean desinfiointiaineen oikein (χ 2 = 28,52, p = 0,001). Päätelmät: Tutkimuksemme osoittaa, että monilla terveydenhuollon työntekijöillä on heikot tiedot ja huonot valmiudet ja haluttomuus hoitaa EVD:tä. Tietojen hankkimisen lisäksi tarvitaan aika ajoin lisäkoulutusta, jotta HCW:t olisivat täysin valmiita käsittelemään kaikkia mahdollisia EVD-tapauksia.

**Tulos**

Terveydenhuoltohenkilöstö osoittaa huonoa valmiutta Ebola-virustautiepidemian puhkeamiseen Ghanan Ashanti-alueella

**Esimerkki 1.5753**

Turkin koronavirusinfektio (TCoV) indusoi suojaavien vasta-aineiden tuottamisen TCoV:n myöhempää altistumista vastaan. Serologiset testit TCoV:lle spesifisten vasta-aineiden määrittämiseksi ovat ratkaisevan tärkeitä, jotta voidaan arvioida kalkkunoiden aiempaa altistumista TCoV:lle ja erottaa eri isolaattien tai kantojen serotyypit toisistaan. Tässä luvussa kuvataan erityinen viruksen neutralointitesti, jossa käytetään kalkkunan alkionmunia, ja immunofl uoresenssivasta-ainemääritys TCoV:n spesifisten neutraloivien vasta-aineiden määrittämiseksi. TCoV-tartunnan saaneista kalkkunoista peräisin olevan seerumin viruksen neutralointitiitteri on seerumin laimennos, joka voi estää TCoV-infektion 50 prosentissa kalkkunan alkionmunista. TCoV:n virusneutralisaatiomääritys on hyödyllinen seurattaessa TCoV:n tartunnan saaneiden kalkkunanmunien immuunitilaa taudin torjumiseksi.

**Tulos**

3 luku Virusneutralointimääritys Turkin koronavirusinfektiota varten

**Esimerkki 1.5754**

Metagenomiikka auttaa laajentamaan virusten tunnettua monimuotoisuutta, erityisesti niiden virusten osalta, joiden isäntiä on tutkittu huonosti syrjäisillä alueilla. Neotrooppisella alueella on huomattavan paljon erilaisia lintulajeja, jotka voivat toimia sekä isäntinä että tuntemattomien virusten lyhyiden etäisyyksien välittäjinä. Virusmetagenomiikka 50:stä Ranskan Guayanasta kerätystä neotrooppisesta linnusta otetuista kloakaalitupoista paljasti neljä täydellistä astrovirusgenomia. ne muodostavat varhain eroavan uuden monofyleettisen kladin avastrovirusten fylogeniassa, ja ne edustavat oletettua uutta astroviruslajia (alustavasti nimetty nimellä avastrovirus 5) kansainvälisen virustaksonomiakomitean (ICTV) luokitteluperusteiden mukaisesti. niiden genominen organisaatio jakaa joitakin piirteitä avastrovirusten mutta myös mamastrovirusten kanssa. Paanastrovirusten RT-PCR-analyysi 406 luonnonvaraisen neotrooppisen linnun kloakaalinäytteistä osoitti 4,9 prosentin yhteisötason esiintyvyyttä (5,1 prosenttia lintulajeissa, mikä on korkein tähän mennessä kuvattu esiintyvyys tässä lintulajissa). Seulomalla syrjäisen alueen lintuja laajensimme astrovirusten tunnettua isäntälajistoa lintuperheisiin Cardinalidae, Conopophagidae, Furnariidae, Thamnophilidae, Turdidae ja Tyrannidae. Tuloksemme tarjoavat tärkeän ensi näkemyksen tutkimattomista virusyhteisöistä, ekologiasta, epidemiologiasta ja isännän ja patogeenin vuorovaikutuksen piirteistä, jotka muokkaavat avrovirusten evoluutiota syrjäisessä neotrooppisessa sademetsässä. Viime vuosikymmeninä virusten maailmanlaajuinen monimuotoisuus on laajentunut nopeasti kehittyneen satunnaismonistussekvensointiteknologian ansiosta. Seuraavan sukupolven sekvensointi (Next Generation Sequencing, NGS) on mullistanut tietämyksemme, sillä se on paljastanut virusten monimuotoisuuden ennennäkemättömällä vauhdilla ja antanut myös mahdollisuuden tutustua niiden ekologiaan ja levinneisyyteen, mikä on auttanut hahmottamaan verkostoa, joka yhdistää virukset ja niiden isännät, sekä maantieteellistä skenaariota, jossa vuorovaikutusta tapahtuu 1 . Maailmanlaajuisen viromin ja sen rakenteen selvittäminen on kuitenkin haastavaa paitsi erilaisten virusten seulontaan liittyvien teknisten vaikeuksien vuoksi myös siksi, että niiden monia isäntiä, erityisesti syrjäisiltä alueilta peräisin olevia isäntiä, ei useinkaan ole tutkittu riittävästi. Neotrooppiset sademetsät ovat yksi esimerkki tästä: neotrooppiset sademetsät kuuluvat maapallon monimuotoisimpiin biologisiin alueisiin, ja ne ovat ehdokkaita isännäksi ja säilyttämään olennaisia osia viroskentän monimuotoisuudesta 2 . Neotrooppisten alueiden virusten monimuotoisuutta ja niiden isäntiä koskeva tietämys on kuitenkin vasta alkuvaiheessa. Koska zoonoottisia viruksia pidetään todennäköisimpinä uusien tautien aiheuttajina 3 ja koska nisäkäs- ja lintulajit ovat niiden pääasiallisia isäntiä 4,5 , luonnonvaraisten eläinten virusten monimuotoisuuden ja niiden ekologisen kontekstin tutkiminen näillä syrjäisillä alueilla tarjoaa tärkeää tietoa kansanterveydelle ja eläinten terveydelle mahdollisten uusien virusepidemioiden ehkäisemiseksi 2,6 . Esimerkiksi neotrooppisen eläimistön suuri monimuotoisuus kätkee sisäänsä riskin uusien infektioiden ilmaantumisesta kotieläimiin sekä

**Tulos**

Uudet lintujen astrovirukset, jotka ovat peräisin neotrooppisista lintulajeista, laajentavat Astroviridae-heimon monimuotoisuutta ja isäntälajistoa.

**Esimerkki 1.5755**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) piikkiproteiinin reseptoria sitovan domeenin (RBD) rakenteen selvittäminen on avannut uusia mahdollisuuksia koronavirusrokotteiden suunnitteluun. SARS-piikkiproteiinin RBD on vastuussa viruksen kiinnittymisestä sen reseptoriin, angiotensiinikonvertaasientsyymi-2:een (ACE2), ihmissoluissa. Ihmisen epidemiakannan RBD eroaa eläinviruksen RBD:stä vain kahden aminohapon verran. Harrison ja kollegat määrittivät 2,9 Å:n resoluutiolla näiden proteiinien vuorovaikutussegmenttien kompleksin, joka koostuu ihmisen ACE2:n peptidaasidomeenin jäännöksistä 19-615 ja RBD:n jäännöksistä 323-502. ACE2:n peptidaasidomeeni koostuu kahdesta lohkosta, jotka sulkeutuvat substraatin sitoutuessa, ja piikki RBD koskettaa toisen lohkon kärkeä, kun ACE2 on joko avoinna tai kiinni. RBD:ssä on viisijuosteinen, antiparalleelinen β-arkkiydin ja pidennetyn silmukan osa-alue, joka sijaitsee ytimen toisella reunalla. Tässä silmukassa oleva kaksijuosteinen β-arkki muodostaa koveran pinnan, joka ympäröi ACE2:n N-terminaalista kierteitä, ja silmukan molemmilla puolilla olevat harjanteet ovat vuorovaikutuksessa ACE2:n rakenteellisten ominaisuuksien kanssa. Tämä silmukka (jäännökset 424-494) nimettiin reseptoria sitovaksi motiiviksi (RBM), ja se muodostaa ainoat kontaktit ACE2:n kanssa, jolloin syntyy 1700 Å 2 :n rajapinta, joka on yhdenmukainen näiden proteiinien korkean sitoutumisaffiniteetin kanssa (K d ~10 -8 ). Näiden kahden proteiinin välisten kontaktien yksityiskohtainen analyysi tarjoaa hyödyllistä tietoa rationaalista rokotteiden suunnittelua varten. VIITE Li, F. et al. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor.

**Tulos**

RAKENTEEN KATSELU Piikit näyttävät tietä.

**Esimerkki 1.5756**

Tässä tutkimuksessa hengitystievirusten taudinaiheuttajia seulottiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä 86 broileriparvessa, jotka kärsivät hengitystiesairauksista neljässä Egyptin kuvernementissa tammikuun 2012 ja helmikuun 2014 välisenä aikana. Kuolleisuus tutkittavissa parvissa vaihteli 1-47 prosentin välillä. Tulokset osoittivat, että 66,3 prosenttia tutkituista parvista oli sekainfektioita. Tarttuvan keuhkoputkentulehduksen (IBV) ja lintuinfluenssan (AI)-H9N2-virusten sekatartunnat olivat yleisimpiä (41,7 %). AI-H9N2-rokotusten puuttuminen ja sellaisten sekainfektioiden suuri määrä, joissa AI-H9N2 on mukana, viittaavat varhaiseen AI-H9N2-infektioon, jolla voi olla immunosuppressiivinen vaikutus, joka altistaa muille virusinfektioille. Lisäksi havaittiin erittäin patogeenisia AI-H5N1- ja virulentteja Newcastlen tautivirustartuntoja (vNDV) (26,7 % ja 8,1 %). Mielenkiintoista on, että AI-H9N2:n ja AIV-H5N1:n tai vNDV:n samanaikainen tartunta johti harvoin korkeaan kuolleisuuteen. Osittainen soluvälitteinen immuniteetti samankaltaisia AI:n sisäisiä geenejä vastaan sekä AI:n ja vNDV:n välinen virusinterferenssi voisivat olla selitys tälle. Erittäin yleiset IBV- ja AI-H9N2-virukset eristettiin ja karakterisoitiin molekyylisesti S1-geenin hypervariaabelin alueen 3 (HVR3) ja hemagglutiniinigeenin (HA) sekvenssien perusteella. IBV-kannat liittyivät IBV:n muunnosryhmään, jossa HVR3:ssa oli useita mutaatioita. Vaikka AI-H9N2-virusten evoluutionopeus oli alhainen viimeaikaisiin kantoihin verrattuna, HA-geenissä havaittiin muutamia aminohappojen substituutioita, jotka viittaavat vasta-aineiden valintapaineeseen. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että sekamuotoiset virusinfektiot, erityisesti IBV- ja AI-H9N2-virukset, ovat broilerien hengitystieongelmien pääasiallinen aiheuttaja Egyptissä. Tarvitaan lisätutkimuksia AI-, IBV- ja ND-virusten yhteisinfektioiden ja interferenssin merkityksestä kliinisten oireiden ja vaurioiden vakavuuden muuttamisen ja/tai uusien reassortanttien synnyttämisen kannalta kunkin viruksen sisällä.

**Tulos**

Lintujen hengitystievirusten esiintyvyys broileriparvissa Egyptissä.

**Esimerkki 1.5757**

Tarkoitus: Antaa suosituksia ja vakiotoimintamenettelyjä (SOP) teho-osaston ja sairaalan valmistautumista influenssapandemiaan tai joukkokatastrofiin varten keskittyen erityisesti potilaiden ja henkilökunnan suojeluun. Menetelmät: Kirjallisuuskatsauksen ja asiantuntijalausuntojen perusteella määriteltiin Delphi-menettelyllä keskeiset aiheet, mukaan lukien potilaiden ja henkilökunnan suojelu. Tulokset: Keskeiset suositukset ovat seuraavat: (1) valmistellaan tartuntojen torjuntaa ja työterveyshuoltoa koskevat toimintaperiaatteet tautien mahdolliseen leviämiseen liittyvien kliinisten riskien varalta; (2) vähennetään kliinisiä riskejä ja tarjotaan riittävät tilat ennakkosuunnittelun avulla kapasiteetin maksimoimiseksi lisäämällä keskeisiä laitteita, lääkkeitä, tarvikkeita ja kannustamalla henkilöstöä saatavuuteen; (3) luodaan vankat järjestelmät henkilöstön luottamuksen ja turvallisuuden säilyttämiseksi minimoimalla ei-kliiniset riskit ja ylläpitämällä tai lisäämällä keskeisiä palveluja; (4) laaditaan viralliset rauhoitussuunnitelmat oikeussuojaa varten; (5) annetaan apua henkilöstölle, joka työskentelee normaalin työalueensa ulkopuolella. Päätelmät: Harkittu suunnittelu ja potilaiden ja henkilökunnan suojelua koskevien protokollien käyttöönotto ovat välttämättömiä, jotta pandemian aikana saavutettavat tulokset voidaan optimoida.

**Tulos**

Luku 6. Potilaiden ja henkilökunnan suojelu pandemian aikana

**Esimerkki 1.5758**

Tavoite Tässä tutkimuksessa selvitettiin Qinghaissa akuuttia kuumeista hengitystieoireyhtymää (AFRS) sairastavien potilaiden virus- ja bakteerietiologiaa ja epidemiologiaa kaupallisella rutiinimaisella multipleksi-ligitaatio-nukleiinihappojen monistustestiin (NAT) perustuvalla määrityksellä. Menetelmät AFRS-potilaiden yhteensä 445 nenänielun pyyhkäisynäytettä analysoitiin RespiFinderSmart22kit-ohjelmalla (PathoFinder BV, Alankomaat) ja LightCycler 480 -reaaliaikaisella PCR-järjestelmällä. Näistä 225 (225/445, 51 %) positiivisesta näytteestä havaittiin 329 positiivista taudinaiheuttajaa, joista 298 (90,58 %) oli viruksia ja 31 (9 %) bakteereja. Yleisimmin havaitut taudinaiheuttajat olivat influenssavirus (IFV; 37,39 %; 123/329), adenovirus (AdV; 17,02 %; 56/329), ihmisen koronavirukset (HCoV; 10.94 %; 36/329), rinovirus/enterovirus (RV/EV; 10,03 %; 33/329), parainfluenssavirukset (PIVs; 8,51 %; 28/329) ja Mycoplasma pneumoniae (M. pneu; 8,51 %; 28/329). Yhteisinfektiotapauksissa (17,53 %; 78/445) IFV/AdV ja IFV/M. pneu olivat yleisimmät yhteisinfektiot. Suurin osa hengitystieviruksista havaittiin kesällä ja syksyllä. Johtopäätökset Tutkimuksessamme IFV-A oli yleisin hengitystiepatogeeni 22 havaitun patogeenin joukossa, ja seuraavina olivat AdV, HCoV, RV/EV, PIV ja M. pneu. Bakteereja esiintyi harvemmin kuin viruksia, ja virusperäisten taudinaiheuttajien yleisin ilmiö oli yhteisinfektio. Taudinaiheuttajat jakautuivat eri ikäryhmiin, ja hengitystievirukset olivat yleensä aktiivisia heinä-, syys- ja marraskuussa. Tehostettu seuranta ja varhainen havaitseminen voivat olla hyödyllisiä AFRS:n diagnosoinnissa, hoidossa ja ennaltaehkäisyssä sekä asianmukaisten kansanterveysstrategioiden kehittämisen ohjaamisessa.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli Akuutin kuumeisen hengitystieoireyhtymän virusperäinen ja bakteeriperäinen etiologia potilailla Qinghaissa, Kiinassa\* \*

**Esimerkki 1.5759**

Silmukkavälitteinen isoterminen amplifikaatio (LAMP) on vakiintunut nukleiinihappojen amplifikaatiomenetelmä, joka mahdollistaa nopean, tarkan ja kustannustehokkaan diagnoosin tartuntataudeissa. Tätä tekniikkaa on kehitetty kaupallisesti saatavilla oleviksi osoituspakkauksiksi useille taudinaiheuttajille, kuten bakteereille ja viruksille. LAMP-menetelmä on tällä hetkellä keskittynyt diagnostiseen järjestelmään, jota voidaan käyttää rajallisten resurssien laboratorioissa kehitysmaissa, joissa monet kuolemaan johtavat trooppiset taudit ovat endeemisiä. LAMP:n ja uudenlaisten mikrofluiditekniikoiden, kuten Lab-on-a-chipin, yhdistelmä voi helpottaa lähitulevaisuudessa sekä kehittyneissä että kehitysmaissa käytettävien geneettisten hoitopistetestijärjestelmien toteuttamista. Tässä katsauksessa kuvataan tällaisten teknologioiden historiallista, nykyistä ja tulevaa kehitystä.

**Tulos**

Silmukkavälitteinen isoterminen amplifikaatio (LAMP): nopea, tarkka ja kustannustehokas diagnostinen menetelmä tartuntatautien diagnosoimiseksi.

**Esimerkki 1.5760**

Taustaa: Happea esiintyy kahdessa kaasumaisessa ja kuudessa kiinteässä allotrooppisessa muunnoksessa. Vuonna 1990 ennustettiin, että hapen allotrooppinen muunnos, syklooktahappi, on olemassa. Menetelmät: Syklooktahappinatrium syntetisoitiin in vitro ilmakehän hapesta tai katalaasin vaikutuksesta syntyneestä hapesta sytosiininukleosidien ja joko ninhydriinin tai eukaryoottisen pienimolekyylipainoisen RNA:n katalysoimana. Ohutkerroskromatografisia liikkuvuussiirtymämäärityksiä sovellettiin spesifisille nukleiinihapoille ja syklooktaoksidinatriumkompleksille. Tulokset: Raportoimme ensimmäisen kerran syklooktaoksigeenin synteesin ja karakterisoinnin sen natriumkruunukompleksina, joka on eristetty kolmen sytosiininukleosidihydrokloridikompleksin muodossa. Kationisen syklooktaoksygeenin natriumkompleksin osoitetaan sitoutuvan nukleiinihappoihin (RNA ja DNA), assosioituvan yksijuosteiseen DNA:han ja spermiinifosfaattiin ja olevan pääosin myrkytön viljellyille nisäkässoluille 0,1-1,0 mM:n pitoisuuksissa. Päätelmät: Oletamme, että syklooktaoksigeeni muodostuu useimmissa eukaryoottisoluissa in vivo divetyperoksidista katalaasireaktiossa, jota sytidiini ja RNA katalysoivat. Molekyylibiologinen malli johdetaan eukaryoottisen in vivo -DNA:n ensimmäiselle epigeneettiselle kuorelle. Malli sisältää epigeneettisen selityksen välttämättömän mikroravinteen seleenin (seleeninä) ja eukaryoottisen in vivo -DNA:n vuorovaikutukselle. Yleinen merkitys: Koska spermiinifosfaatti/syklooktaaktienatriumkompleksin lasketaan peittävän aktiivisia alueita (2,6 %) naudan lymfosyyttien interfaasigenomista ja 12,4 % hiiren enterosyyttien mitoottisesta kromatiinista, ehdotamme, että spermiinifosfaatti/syklooktaaktienatriumkompleksin peittäminen nukleiinihapoilla on olennaista eukaryoottisten geenien säätelylle ja edisti proto-eukaryoottista evoluutiota.

**Tulos**

Uusi happimodifikaatio syklooktahappo sitoutuu nukleiinihappoihin natriumkruunukompleksina.

**Esimerkki 1.5761**

Sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) piikkigeeni sekvensoitiin 55:stä Etelä-Kiinan kenttäkannasta, jotka oli eristetty ripulioireista kärsivistä sioista. Sekvenssejä verrattiin kenttäkantojen joukossa sekä GenBankissa saatavilla oleviin vertailukantoihin. Etelä-Kiinan 55 PEDV-kenttäkannan aminohapposekvenssien identiteetit vaihtelivat 93,8 prosentista 99,9 prosenttiin ja 90,7 prosentista 99,5 prosenttiin, kun niitä verrattiin GenBankissa oleviin ulkomaisiin vertailukantoihin. Fylogeneettinen analyysimme osoitti, että Etelä-Kiinan 55 PEDV-kannasta 10 kuului G1b-kantaan ja 45 G2b-kantaan.

**Tulos**

Etelä-Kiinasta vuosina 2011-2015 eristetyn sikojen epidemiallisen ripuliviruksen piikkigeenin sekvenssianalyysi.

**Esimerkki 1.5762**

RNA:n hajoaminen on perustavanlaatuinen soluprosessi, jolla on ratkaiseva rooli geenien ilmentymisen säätelyssä ohjaamalla sekä mRNA:n laatua että määrää soluissa. Virusten on luonnollisesti onnistuttava toimimaan yhdessä solun vankan RNA:n hajotuskoneiston kanssa, jotta viruksen ja solun geeniekspression välillä saavutetaan optimaalinen tasapaino ja jotta isäntäkehoon saadaan aikaan tuottava infektio. Viime vuosina tutkimuksissa on löydetty monia tyylikkäitä strategioita, joita virukset ovat kehittäneet solun RNA:n hajotuskoneiston kiertämiseksi. Strategiat vaihtelevat RNA:n hajoamisreittien riisumisesta aseista ja solun mRNA:n stabiilisuutta säätelevien tekijöiden käyttöönotosta isännän mRNA:n hajoamisen edistämiseen, mikä helpottaa valikoivaa virusgeenien ilmentymistä ja muuttaa isännän ja patogeenin vuorovaikutuksen dynamiikkaa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto virusten ja solun mRNA:n hajotuskoneiston monitahoista vuorovaikutusta koskevasta nykytietämyksestä, jotta saadaan käsitys geeniekspressioon virusinfektioissa vaikuttavista säätelymekanismeista.

**Tulos**

Virusten ja isännän mRNA:n hajoamisen välinen vuorovaikutus

**Esimerkki 1.5763**

Verihiutaleiden aktivaation negatiiviset säätelijät ovat verihiutaleiden fysiologian suhteellisen vähän tutkittu osa-alue, mutta niillä on tärkeä rooli trombosyyttien kehittymisen hillitsemisessä, sillä ne edistävät kipeästi kaivattua negatiivista säätelyä prosessissa, jota useat positiiviset palautemekanismit vahvistavat. Jotkin negatiiviset säätelijät, kuten RASA3 ja JAM-A, toimivat portinvartijoina, jotka moduloivat keskeisiä aktivaation välittäjiä ja muodostavat esteitä, jotka on poistettava käytöstä, jotta täysi aktivaatio ja vakaa trombin muodostuminen olisi mahdollista. Muut negatiiviset säätelijät, kuten PECAM-1 ja muut ITIM:ien kautta signaalia välittävät proteiinit, astuvat kuvaan mukaan, kun verihiutaleet ovat aktivoituneet, ja ne antavat hillitsevää, negatiivista palautetta aktivoiville reiteille. Monia verihiutaleista peräisin olevia inhibiittoreita on tunnistettu, mutta niitä ei ole täysin karakterisoitu, ja siksi on edelleen kysymyksiä mekanismeista, jotka ovat niiden aktivoinnin, inhiboinnin tai geneettisen häirinnän vaikutusten taustalla verihiutaleiden aktiivisuuteen. Estävien signaalien säätelyhäiriöiden uskotaan kuitenkin lisäävän tromboosiriskiä diabeteksen ja muiden patologisten sairauksien kaltaisissa sairauksissa. Tässä luvussa on kuvattu verihiutaleista peräisin olevia verihiutaleiden toiminnan estäjiä, jotka erittyvät tai ilmentyvät verihiutaleissa itsessään ja jotka estävät tai säätelevät negatiivisesti aktivoitumista tukevia prosesseja.

**Tulos**

Verihiutaleista peräisin olevat verihiutaleiden aktivoitumisen estäjät

**Esimerkki 1.5764**

proteiini on runsain virusproteiini CoV-infektoituneissa soluissa, ja se on tunnistettu synnynnäisen immuniteetin antagonistiksi useissa CoV:issä, kuten hiiren hepatiittiviruksessa (MHV) ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) CoV:issä. Taustalla olevat molekyylimekanismit ovat kuitenkin edelleen epäselviä. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että MHV:n N-proteiini esti Sendai-viruksen ja poly(I:C)-indusoidun IFN-β-tuotannon kohdistamalla IFN-β-tuotantoa estävän molekyylin. Sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) ja sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) N-proteiinit, jotka myös luokitellaan järjestykseen Nidovirales, eivät kuitenkaan olleet vuorovaikutuksessa ja toimineet vastakkain PACT:n kanssa. Kaiken kaikkiaan tämä tutkimuksemme vahvistaa, että sekä MHV- että SARS-CoV:n N-proteiinit voivat häiritä solujen PACT:n toimintaa kiertääkseen synnynnäisen virusvasteen. Tätä strategiaa eivät kuitenkaan näytä käyttävän kaikki CoV:n N-proteiinit.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen nukleokapsidiproteiineilla on sama IFN-β:n antagonismimekanismi: PACT-välitteisen RIG-I/MDA5-aktivoitumisen heikentäminen.

**Esimerkki 1.5765**

Virusvälitteisen geeninsiirron käytöstä eläinten käyttäytymiskokeissa on tullut hyvin suosittua viime vuosikymmenen aikana. Geenin säätelyn muuttaminen ja sen jälkeisen käyttäytymisen arviointi voi olla hyödyllinen väline selvitettäessä tietyn geenin osuutta monimutkaisissa käyttäytymisprosesseissa, kuten masennuksen kaltaisessa käyttäytymisessä. Tämäntyyppiset kokeet edellyttävät kuitenkin yksityiskohtaista suunnittelua ja suunnitelmia, jotta voidaan välttää sudenkuopat, jotka liittyvät esimerkiksi kirurgiseen toimenpiteeseen tai viruksen ilmentymisen huippuun. Tämän luvun tarkoituksena on toimia alkuopastuksena tällaisten kokeiden suunnittelussa, ja siinä pyritään käsittelemään tekijöitä, jotka on otettava huomioon kokeiden suunnittelun alkuvaiheessa.

**Tulos**

Virusvälitteisen geeninsiirron käyttö masennuksen kaltaisen käyttäytymisen tutkimiseen

**Esimerkki 1.5766**

Kalkkunan koronaviruksen (TCV) genomin 3 %:n pää (1740 emästä), mukaan lukien nukleokapsidi (N)-geeni ja 3 %:n translaatiota vailla oleva alue (UTR), sekvensoitiin ja sitä verrattiin muiden lintujen ja nisäkkäiden koronavirusten julkaistuihin sekvensseihin. TCV:n N-proteiinin päätelty sekvenssi oli 409 aminohappoa, ja sen molekyylimassa oli noin 45 kDa. TCV:n N-proteiini oli kooltaan identtinen, ja sen aminohappoidenttisyys oli yli 90 prosenttia tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) julkaistujen N-proteiinisekvenssien kanssa; alle 21 prosentin identtisyys havaittiin nautaeläinten koronaviruksen ja tarttuvan gastroenteriittiviruksen N-proteiinien kanssa. Kolmessa tutkitussa TCV-kannassa oli jonkin verran vaihtelua, sillä kahdessa TCV-kannassa, Minnesotassa ja Indianassa, oli 153 emäsosaa, joita ei ole NC95-kannassa. TCV:n ja IBV:n 3 prosentin UTR:n nukleotidisekvenssi-identiteetti oli yli 78 prosenttia. TCV:n ja IBV:n N-proteiinien ja 3 %:n UTR:n samankaltaisuudet sekä koossa että sekvenssissä antavat lisätodisteita siitä, että nämä lintujen koronavirukset ovat läheistä sukua.

**Tulos**

Kalkkunan koronaviruksen nukleokapsidiproteiinigeenin ja 3 prosentin siirtämättömän alueen sekvenssianalyysi tunnistaa viruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen lähisukulaiseksi.

**Esimerkki 1.5767**

Arenavirukset aiheuttavat vakavia tauteja ihmisille, mutta jyrsijöiden reservoareissa ne aiheuttavat oireettomia, elinikäisiä infektioita. Pysyvästi infektoituneissa jyrsijöissä on runsaasti virheellisiä häiritseviä hiukkasia (DI), joiden uskotaan olevan tärkeitä pysyvyyden vakiinnuttamisessa ja viruksen aiheuttaman sytopaattisen vaikutuksen lieventämisessä. DI-hiukkasten tuotantoa ohjaavista tekijöistä tiedetään vain vähän. Osoitamme, että lymfosyyttisen koriomeningiittiviruksen (LCMV) matriisiproteiinissa koodattu PPXY-viimeinen domeeni tai toimiva endosomaalinen lajittelukompleksin kuljetusreitti (ESCRT) eivät ole ehdottoman välttämättömiä tavanomaisten infektiivisten viruspartikkelien tuottamiseksi. Sitä vastoin DI-hiukkasten vapautuminen edellyttää kriittisesti PPXY:n myöhäistä domeenia ja on ESCRT-riippuvainen. Lisäksi PPXY-motiivin terminaalinen tyrosiini on palautuvasti fosforyloitunut, ja havaintomme osoittavat, että tämä posttranslationaalinen modifikaatio voi säädellä DI-hiukkasten muodostumista. Olemme siis löytäneet uuden roolin PPXY:n myöhäiselle domeenille ja mahdollisen mekanismin sen säätelylle. Arenavirukset aiheuttavat vakavia ja usein kuolemaan johtavia tauteja ihmisille, mutta tyypillisesti ne aiheuttavat elinikäisiä, oireettomia infektioita jyrsijöiden reservoireissa. Useat kuorellisten RNA-virusten perheet, myös arenavirukset, koodaavat lyhyitä aminohappomotiiveja, joita kutsutaan myöhäisiksi domeeneiksi, kaapatakseen isännän proteiineja kuljetukseen tarvittavassa endosomaalisessa lajittelukompleksissa (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT), jotta viruspartikkelit vapautuisivat isäntäsolun ulommasta kalvosta. Monet myöhäistä domeenia sisältävät virukset tuottavat tavallisen, infektiivisen viruksen lisäksi viallisia häiritseviä (DI) hiukkasia. DI-hiukkaset eivät voi itse monistua, mutta ne häiritsevät infektiivisen viruksen tuotantoa ja lieventävät viruksen aiheuttamaa sytopaattista vaikutusta. Arenavirukset, kuten PLOS Pathogens | lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV), tuottavat runsaasti DI-hiukkasia, mutta niiden muodostumista ohjaavaa mekanismia ei tunneta. Osoitamme, että LCMV:n ainoa koodattu myöhäinen domeeni, PPXY, ja toimiva ESCRT-reitti ovat kriittisiä DI-hiukkasten tuotannolle, mutta sitä vastoin ne eivät ole ehdottoman välttämättömiä infektiivisen viruksen tuotannolle. Osoitamme myös, että LCMV:n PPXY:n myöhäinen domeeni on fosforyloitunut ja että tämä modifikaatio voi säädellä DI-hiukkasten tuotantoa. Yhteenvetona voidaan todeta, että olemme löytäneet uuden ja odottamattoman roolin viruksen myöhäiselle domeenille, joka ohjaa valikoivasti DI-hiukkasten tuotantoa riippumatta tavanomaisista infektiivisistä virushiukkasista. Arenavirukset ovat jyrsijöiden levittämien virusten perhe, jolla on maailmanlaajuinen levinneisyys. Nämä virukset aiheuttavat tyypillisesti pysyviä, oireettomia infektioita jyrsijöiden reservoirilajeissa [1]. Arenavirukset sen sijaan aiheuttavat ihmisille vakavia ja usein kuolemaan johtavia tauteja. Useat arenavirukset, kuten Lassa-virus ja Junín-virus, aiheuttavat verenvuotokuumeoireyhtymiä, kun taas infektio arenaviruksen prototyypin, lymfosyyttisen koreomeningiittiviruksen (LCMV), kanssa voi johtaa aseptiseen aivokalvontulehdukseen immuunipuutteisilla henkilöillä, korkeaan tappavuuteen immuunipuutteisilla henkilöillä tai vakaviin synnynnäisiin epämuodostumavikoihin kehittyvillä sikiöillä [2,3]. Arenavirusinfektion ehkäisyyn ei ole olemassa Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston hyväksymiä rokotteita, ja tehokkaat viruslääkehoidot ovat rajoittuneet ribaviriinin käyttöön Lassa-viruksen [4] tai immuuniplasman käyttöön Junín-viruksen [5] osalta. Arenavirukset ovat kuorellisia viruksia, joilla on yksijuosteinen, kaksisegmenttinen RNA-genomi, joka koodaa neljää proteiinia ambisense-muodossa. Pieni (S) segmentti koodaa nukleoproteiinia (NP) ja glykoproteiinia (GP), kun taas suuri (L) segmentti koodaa RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia (L) ja matriisiproteiinia (Z) [6] . Arenavirukset pääsevät soluihin reseptorivälitteisen endosytoosin kautta [7], käyvät läpi genomisen replikaation ja transkription sytoplasmassa [6] ja kokoavat ja nuppivat uusia partikkeleita plasmakalvolla [8] . Z-proteiini, joka reunustaa viruskalvon luminaalista puolta, vastaa useista kriittisistä tehtävistä viruksen elinkaaressa, mukaan lukien virushiukkasten kokoamisprosessin ja nuppuuntumisen ohjaaminen [9] . Näin ollen Z-proteiini voi muodostaa viruksen kaltaisia hiukkasia (VLP) ilman muita virusproteiineja, ja sen uskotaan olevan sekä välttämätön että riittävä budding-prosessin ohjaamiseksi [10, 11] . Useat VLP-pohjaiset tutkimukset viittaavat siihen, että Z ohjaa viruspartikkelin vapautumista yhden tai useamman koodatun viruksen myöhäisen domeenin (P(S/T)AP, YXXL ja/tai PPXY) avulla, joka voi rekrytoida proteiineja solun endosomaalisesta lajittelukompleksista, jota tarvitaan kuljetukseen (ESCRT) [10] [11] [12] . ESCRT-koneistoa tarvitaan useimpiin solukalvojen hajoamistapahtumiin, jotka johtavat irtautumiseen sytosolista, mukaan lukien multivesikulaaristen kappaleiden muodostuminen ja solujen irtoaminen [13] [14] [15] . Monien kuorellisten virusten tiedetään kaappaavan solun ESCRT-koneiston myöhäisten domeeniensa kautta viimeisen kalvon pilkkomisvaiheen loppuunsaattamiseksi, jota virionien irrottautuminen isännän kalvoista edellyttää (ks. katsaus [16] ). Erilaisiin perheisiin kuuluvat virukset, myös arenavirukset, tuottavat tavanomaisen, infektiivisen viruksen lisäksi tavanomaisen infektion normaalin kulun aikana virheellisiä häiritseviä (DI) hiukkasia [17] . DI-hiukkaset muistuttavat ulkonäöltään ja virusproteiinipitoisuudeltaan pitkälti standardiviruksen hiukkasia, mutta ne eivät pysty itse monistumaan ja häiritsevät homologisen standardiviruksen tuotantoa [17] . Monissa tapauksissa DI-hiukkasten ja standardiviruksen välisen ensisijaisen eron ajatellaan olevan deletioiden esiintyminen viruksen genomissa [18] . LCMV:n osalta pieniä deletioita genomisten ja antigenomisten RNA:iden terminaalisilla siirtymättömillä alueilla on ollut PPXY Late Domain Drives the Release of LCMV DI Particles PLOS Pathogens |

**Tulos**

Lymfosyyttisen koriomeningiittiviruksen matriisiproteiini PPXY Late Domain ohjaa viallisten häiritsevien hiukkasten tuotantoa.

**Esimerkki 1.5768**

Kanan alkion henkitorven elinviljelmät osoittivat lisääntynyttä vastustuskykyä koronaviruksen aiheuttamaa infektiota vastaan askorbaattialtistuksen jälkeen, kun taas kanan hengitysteiden epiteelissä ja kuoressa olevissa allantois-valmisteissa ei havaittu lisääntynyttä vastustuskykyä influenssaviruksen tai paramyxoviruksen aiheuttamaa infektiota vastaan. Hiljattain todettiin, että keuhkorakkuloiden limakalvojen pintakalvo sisältää erittäin suuria pitoisuuksia askorbiinihappoa. Vaikka pintakalvon askorbiinihappopitoisuuden määrittäminen on vaikeaa, sen on arvioitu olevan 1,0-3,5 mg/ml (16). Koska ajateltiin, että nämä pitoisuudet voivat toimia suojaavana esteenä, käytettiin järjestelmiä, joissa käytettiin yksikerrosviljelmiä kananpoikien hengitysteiden epiteelistä, allantois-on-shell- ja kananpoikien eilioidusta trakeaalielimestä (CETO), tutkimaan askorbiinihapon vaikutusta virusinfektioon. Käytetyt virukset kuuluivat perheisiin Orthomyxoviridae (influenssa A), Paramyxoviridae (Newcastlen tautivirus, NDV) ja Coronaviridae (lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus, IBV). Hengitysteiden epiteeliviljelmät valmistettiin joko Falcon-kudosviljelypulloissa (30 ml) tai Linbro 96-kuppisissa polystyreenikudosviljelmien mikrolevyissä IS-FB-96-TC. Allantois-on-sbell -valmisteet tehtiin FAZE~:AS:n ja %V]c[ITE:n (6) kuvaamalla menetelmällä. CETO-viljelmät valmistettiin CttER~¥:n ja TAYLOR-ROBI~SO~:n (4) menetelmällä pienin muutoksin. Henkitorvet leikattiin irti 20 päivän ikäisistä kananpoikasista ja leikattiin poikittain 1 mm:n paksuisiksi renkaiksi. Pesun jälkeen renkaat asetettiin yksitellen putkiin, jotka sisälsivät 3 ml Eaglen perusmediaa (BME), johon oli lisätty glutamiinia ja antibiootteja ja joka oli puskuroitu pH-arvoon 7,4. Täydellinen solujen aktiivisuus voitiin havaita 13 Arch. Virol. 56/3

**Tulos**

Archives of Virology The Effeet of Aseorbie Aeid on Inieetion of Chiek~Embryo Ciliated Traeheal Organ Cultures by Coronavirus

**Esimerkki 1.5769**

Koska keskityimme taudinpurkausten jakautumiseen eikä tapausten kokonaismäärään, analysoimme vain kunkin taudinpurkauksen ensimmäisen positiivisen raportin tai ensimmäisen negatiivisen raportin (jos kaikki kyseiseltä tilalta saadut epäillyt tapaukset olivat raivotautinegatiivisia), kun useita eläimiä ilmoitettiin sairaiksi tai kuolleiksi. Kunkin taudinpurkauksen tiedot sisälsivät tartunnan saaneen lajin, taudin puhkeamispäivän, alueen, jossa taudinpurkaus tapahtui (Peru on jaettu alueisiin, maakuntiin, piireihin ja kaupunkeihin), ja GPS-tiedot, jos ne olivat saatavilla tilalta tai yhteisöstä, jossa taudinpurkaus tapahtui (N = 914 taudinpurkausta). Jätimme pois tiedot kahdelta Perun rannikolla sijaitsevalta alueelta (Lima ja Ancash), jotka ilmoittivat pieniä määriä vahvistamattomia taudinpurkauksia, ja 23 taudinpurkausta Punon alueelta, jossa koira-raivotauti aiheuttaa suurimman osan karjan tartunnoista [1]. Kysyimme maanviljelijöiltä vakiomuotoisen kyselylomakkeen avulla, olivatko vampyyrilepakot purrut heidän eläimiään viimeisen vuoden aikana, tiesivätkö he, että vampyyrilepakot voivat levittää raivotautia, tiesivätkö he, että SENASA on toimivaltainen viranomainen raivotautitapauksista ilmoittamiseksi, ja rokottivatko he eläimiään raivotautia vastaan. Paikallinen avustaja täytti kyselylomakkeet quechuan tai espanjan kielellä. Glasgow'n yliopiston eläinlääketieteellisen tiedekunnan eettinen komitea hyväksyi menettelyt. Jokaiselta tutkimukseen osallistuneelta viljelijältä saatiin kirjallinen ja allekirjoitettu tietoinen suostumus. Vähiten kustannuksia aiheuttavat etäisyydet laskettiin käyttämällä R:n gdistance-pakettia asettamalla vastusarvot 1 ja 10000 3600 metrin alapuolelle ja yläpuolelle. Siirtymäfunktiota käytettiin luomaan pienimmän kustannuksen etäisyys johtavuuskartan poikki, ja siinä oli 8 mahdollista polkusuuntaa. Etäisyydet korjattiin maantieteellisen projisoinnin huomioon ottamiseksi geoCorrection-funktiolla. CostDistance-funktiota käytettiin laskemaan etäisyys kunkin aallon alkupisteestä kunkin heksabiinin keskipisteeseen. Arvioidaksemme aaltorintamanopeuksien ja R 2:n herkkyyttä indeksin puhkeamispaikkojen pääteltyyn sijaintiin, teimme bootstrap-analyysin käyttäen puhkeamispaikkojen kokonaismäärää N [2]. Analyysi koostui neljästä peräkkäisestä vaiheesta: (1) otettiin satunnaisotanta N taudinpurkauksesta, jolloin sama taudinpurkaus voitiin ottaa useaan kertaan (eli bootstrapping with replacement) käyttäen R:n sample-funktiota; (2) otettiin satunnaisotannalla 5000 erilaista uskottavaa alkuperää kutakin aaltoa varten; (3) laskettiin jokaiselle näistä 5000 alkuperästä vähimmän kustannuksen etäisyyden alkuperään ja taudin saapumisajankohdan välisen regression kaltevuus ja R 2; (4) valittiin regression kaltevuus, jolla oli korkein R 2 kullekin alkuperälle. Tämä menettely toistettiin 200 kertaa kullekin laaksolle, ja sekä aallon nopeuden (1/regression kaltevuus) että siihen liittyvän R 2 -arvon vaihteluväli arvioitiin. Saadut aallon nopeuden ja R 2 -jakaumat esitetään kuvassa S1 . Tämä analyysi oli sama kuin edellä kuvattu analyysi lukuun ottamatta vaihetta (1). Tämä vaihe korvattiin valitsemalla satunnaisesti korkeuskynnys tasaisesta jakaumasta, joka vaihtelee 3500 ja 4500 metrin välillä, käyttäen R:n runif-funktiota. Keskitymme herkkyysanalyysissämme yli 3600 metrin korkeuksiin, koska tämän rajan alapuolella on selviä todisteita lepakoiden läsnäolosta ja viruskierrosta, mikä merkitsee, että läpäisemätöntä kynnystä ei ole (kuva 3, kuva 5 ). Molemmissa laaksoissa arvioitu aallon nopeus ja R 2 vähenivät hieman korkeuskynnyksen myötä ( kuva S2 ). Kaikki arvioidut arvot pysyivät kuitenkin 95 prosentin CI:n sisällä, kun arvio tehtiin käyttäen 3600 metriä, joka on pääanalyysissämme oletettu arvo. Näin ollen aallon nopeuden arviointi oli suurelta osin riippumaton korkeuskynnyksestä. Aaltorintamanopeuksien ja R 2 :n ja korkeuskynnyksen välinen negatiivinen korrelaatio selittyy pidemmillä pienimmän kustannuksen etäisyyksillä, kun käytetään pienempää korkeuskynnystä, koska maisemassa on enemmän korkeuseroja. Validoimme ennustukset taudinpurkauksen saapumispäivistä tiettyyn paikkaan ennen aaltoa käyttäen seuraavaa menettelyä. Arvioimme ensin aallon todennäköisimmän alkuperän maksimoimalla lineaarisen regression R 2 -arvon käyttämällä 75 prosenttia ensimmäisistä taudinpurkausten sijainneista. Tämän jälkeen ennustimme saapumiskuukauden aallon rintamassa jäljellä oleville taudinpurkausten paikoille (5 ja 7 kuusikulmaista solua Chalhuancassa ja Rio Apurimacissa) käyttämällä R:n predict-funktiota. Lopuksi laskimme ennustetun ja saapumispäivän välisen keskimääräisen eron. Kaikki testiaineiston todelliset saapumispäivämäärät olivat ennustettujen saapumispäivämäärien 95 prosentin CI:n sisällä (kuva S1). Samanlaisia tuloksia saatiin, kun käytettiin puolta aineistosta ennustamaan toista puolta (50 % koulutus- ja 50 % testijoukko); kaikki testijoukon saapumispäivämäärät olivat ennustettujen saapumispäivämäärien 95 prosentin CI:n sisällä. Kuva S1 . Aaltorintaman nopeuksien herkkyys päätellylle aallon alkuperälle. Bootstrap-menetelmällä estimoitujen aaltonopeuksien jakauma (vasemmalla) ja niihin liittyvät R 2 -arvot (oikealla) esitetään Chalhuancan (ylimmät kuvaajat) ja Rio Apurimacin (alemmat kuvaajat) osalta. Täydentävät kuvat ja taulukot Amazonin alueet on väritetty sinisellä ja punaisella.

**Tulos**

Sähköinen oheismateriaali Vampyyrilepakoiden raivotautitartunnan alueelliset laajenemiset ja kulkuaallot.

**Esimerkki 1.5770**

Afrikkalaiset naiset ja heidän jälkeläisensä. PAM:lle on ominaista infektoituneiden erytrosyyttien (IE) kertyminen, jotka tarttuvat kondroitiinisulfaatti A:han (CSA) istukan välitilaan. Näytämme tässä, että ihmisen monoklonaalisia IgG-vasta-aineita, jotka ovat spesifisiä CSA:han kiinnittyvien IE:iden spesifisesti ilmentämille muunnetuille pinta-antigeeneille (VSA) (VSA PAM ), voidaan käyttää in vitro valikoida ei-raskaana olevilta luovuttajilta peräisin olevia loisia ilmentämään VSA PAMia ja että tämä valinta VSA PAMin ilmentämiseen johtaa var2csa:n etusijalliseen transkriptioon. Tulokset tukevat nykyisiä pyrkimyksiä kehittää VAR2CSA:han perustuvia PAM-spesifisiä rokotteita.

**Tulos**

Ihmisen monoklonaalisen IgG:n valinta Plasmodium falciparum -bakteerista istukan malariaspesifisten varianttipinta-antigeenien ilmentymisen varmistamiseksi.

**Esimerkki 1.5771**

Uudet tartuntataudit ovat monimutkainen haaste kansanterveysalan toimijoille ja hallituksille; näitä haasteita ovat lisänneet nopeasti muuttuvat ihmisten käyttäytymismallit ja globalisaatio. Kehittyvien tartuntatautien lisääntyminen on johtanut siihen, että tarvitaan uutta teknologiaa ja uusia lähestymistapoja tautien havaitsemiseen, seurantaan, raportointiin ja torjuntaan. Internet-pohjaiset seurantajärjestelmät ovat uusi ja kehittyvä keino seurata kansanterveydellisiä ongelmia aiheuttavia olosuhteita, myös uusia tartuntatauteja. Tarkastelemme tutkimuksia, joissa on hyödynnetty internetin käyttöä ja hakutrendejä kahden tällaisen taudin, influenssan ja denguetaudin, seurannassa. Internet-pohjaiset valvontajärjestelmät ovat hyvin yhteneväisiä perinteisten valvontamallien kanssa. Lisäksi internetpohjaiset lähestymistavat ovat logistisesti ja taloudellisesti houkuttelevia. Niillä ei kuitenkaan voida korvata perinteisiä valvontajärjestelmiä, vaan niitä ei pitäisi pitää vaihtoehtona vaan pikemminkin laajennuksena. Tulevassa tutkimuksessa olisi keskityttävä käyttämään internetpohjaisten seuranta- ja reagointijärjestelmien avulla tuotettuja tietoja perinteisten seurantajärjestelmien valmiuksien vahvistamiseksi uusien tartuntatautien osalta.

**Tulos**

Internet-pohjaiset seurantajärjestelmät uusien tartuntatautien seurantaa varten

**Esimerkki 1.5772**

Tiheä väestö, maailmanlaajuiset yhteydet ja ihmisten ja eläinten tiheä vuorovaikutus antavat Etelä-Kiinalle tärkeän aseman tartuntatautien leviämisessä ja syntymisessä. Suoraan tarttuvien infektioiden, kuten influenssan, leviämisen kannalta merkittävät ihmisten väliset kontaktit ovat kuitenkin edelleen puutteellisesti määritettyjä alueella. Teimme kotitalouksiin perustuvan tutkimuksen matkustus- ja kontaktitottumuksista Kiinan Guangdongin kaupunki- ja maaseutuväestön keskuudessa. Mittasimme 1821 henkilön tekemien sosiaalisten kohtaamisten luonteen ja etäisyyden kotoa. Useimmat henkilöt ilmoittivat olleensa 5-10 tuntia tekemisissä noin 10 henkilön kanssa päivittäin; molemmissa jakaumissa on kuitenkin pitkät hännät. Jakauma etäisyydestä kotoa, jolla kontakteja solmittiin, on samanlainen: useimmat olivat kilometrin päässä osallistujan kodista, kun taas jotkut tapahtuivat yli 500 kilometrin päässä. Nuorempiin henkilöihin verrattuna vanhemmat henkilöt ottivat vähemmän kontakteja, jotka olivat yleensä lähempänä kotia. Ikään perustuvissa kontaktihavainnoissa esiintyi voimakasta assortatiivisuutta. Kaupunki- ja maaseutuosallistujien välillä ei havaittu eroa kontaktien kokonaismäärässä tai kestossa, mutta kaupunkilaiset osallistujat tekivät yhteydenottoja yleensä lähempänä kotia. Nämä tulokset voivat parantaa matemaattisia malleja tartuntatautien syntymisestä, leviämisestä ja valvonnasta Etelä-Kiinassa ja koko alueella.

**Tulos**

Sosiaaliset sekoittumismallit Etelä-Kiinan maaseutu- ja kaupunkialueilla

**Esimerkki 1.5773**

Useimmat ihmisillä esiintyvät uudet tartuntataudit ovat eläinperäisiä. Vaikka zoonoottiset taudit ovat peräisin reservoarista, useimmissa teoreettisissa tutkimuksissa on keskitytty pääasiassa yhden isännän prosesseihin, joko yksinomaan ihmisiin tai yksinomaan eläimiin, ottamatta huomioon eläimistä ihmisiin tapahtuvan tartunnan (eli spillover-tartunnan) merkitystä uusien tartuntatautien dynamiikan ymmärtämisessä. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään, mikä merkitys spillover-siirrolla on tautipesäkkeiden määrän ja koon selittämisessä. Ehdotamme yksinkertaista jatkuvan ajan stokastista altis-tartunnan saaneiden-saatujen-palanneiden mallia, jossa satunnainen isäntä saa toistuvan tartunnan säiliöstä (esim. ihminen zoonoosilajin tartuttamana), ja jossa otetaan huomioon kaksi tartuntatapaa: 1) eläimestä ihmiseen ja 2) ihmisestä ihmiseen. Mallissa oletetaan, että i) epidemiologiset prosessit ovat nopeampia kuin muut prosessit, kuten väestökehitys tai taudinaiheuttajan evoluutio, ja että ii) epidemia puhkeaa, kunnes taudille alttiita yksilöitä ei ole enää jäljellä. Tulokset osoittavat, että epidemian aikana, vaikka taudinaiheuttajat eivät juuri ja juuri tartuisi, havaitaan useita taudinpurkauksia, jotka johtuvat spillover-siirrosta. Kaiken kaikkiaan havainnot osoittavat, että pelkkä yksilöiden välisen suoran siirtymisen tarkastelu ei riitä selittämään zoonoosipatogeenien dynamiikkaa satunnaisessa isännässä.

**Tulos**

Epidemian stokastinen dynamiikka, kun epidemia leviää toistuvasti endeemisestä reservoarista

**Esimerkki 1.5774**

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

**Tulos**

6 luku Lintujen koronaviruksen käänteisgenetiikka Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus -viruksen käänteisgenetiikka

**Esimerkki 1.5775**

NIH Molecular Libraries Small Molecule Repositoryn 57 821 yhdisteen seulonnan jälkeen kehitettiin uusi pieni molekyyli tiokarbasaatti (PubChem SID 26681509), joka on ihmisen katekpsiini L:n (EC 3.4.22.15) voimakas estäjä, jonka IC 50 on 56 nM. Kun yhdiste oli esi-inkuboitu 4 tuntia kathepsiini L:n kanssa, siitä tuli vieläkin tehokkaampi, ja sen IC 50 oli 1,0 nM. Tiokarbasaatti määritettiin hitaasti sitoutuvaksi ja hitaasti palautuvaksi kilpailevaksi inhibiittoriksi. Yksivaiheista palautuvuutta koskevan ohimenevän kineettisen analyysin avulla estonopeuden vakiot olivat k on = 24 000 M -1 s -1 ja k off = 2,2 × 10 -5 s -1 (K i = 0,89 nM). Molekyylien telakointitutkimukset tehtiin käyttäen kokeellisesti saatua papaiinin/CLIK-148:n röntgenkiderakennetta (1cvz.pdb). Nämä tutkimukset paljastivat tiokarbasaatin kriittiset vetysidoskuviot papaiinin tärkeimpien aktiivisen alueen jäännösten kanssa. Tiokarbatsolaatti osoitti 7-151-kertaista suurempaa selektiivisyyttä katekpsiini L:lle kuin papaiinille ja katekpsiineille B, K, V ja S, eikä sillä ollut aktiivisuutta katekpsiini G:tä vastaan. Inhibiittorilla ei ollut myrkyllisyyttä ihmisen aortan endoteelisoluissa ja seeprakaloissa. Lisäksi tiokarbasaatti esti malariaparasiitti Plasmodium falciparumin in vitro -propagointia IC 50 -arvolla 15,4 μM ja Leishmania major -bakteeria IC 50 -arvolla 12,5 μM.

**Tulos**

IHMISEN KATEKPSIINI L:N UUDEN, VOIMAKKAAN JA SELEKTIIVISEN HITAASTI SITOUTUVAN INHIBIITTORIN KINEETTINEN KARAKTERISOINTI JA MOLEKYYLIDOCKAUS

**Esimerkki 1.5776**

Palvelualojen teknistä tehokkuutta ja energiansäästötavoitetta arvioidaan. Arvioidaan palvelualojen ennalta oikaistut ja ympäristökorjatut energiatehokkuuden kokonaistulokset. Toimialojen ominaispiirteiden eroja tarkastellaan paneelitietoihin perustuvalla satunnaisvaikutteisella Tobit-regressiomallilla. DEA-malliin sisällytetään työvoima, pääoma ja energia sekä tuotos (BKT). Tuleviin uusiin pääomainvestointeihin olisi liitettävä myös energiaa säästävää teknologiaa palvelualoilla. Tässä tutkimuksessa lasketaan Taiwanin palvelualojen puhdas tekninen tehokkuus (PTE) ja energiansäästötavoite vuosina 2001-2008 käyttämällä panoslähtöistä data envelopment analysis (DEA) -lähestymistapaa, jossa oletuksena on muuttuva mittakaavatuotto (VRS). Tässä asiakirjassa tutkitaan lisäksi toimialan ominaisuuksien vaikutuksia energiansäästötavoitteeseen soveltamalla Fried et al. (1999) ehdottamaa nelivaiheista DEA:ta. Laskemme myös näiden palvelualojen esikorjatut ja ympäristökorjatut kokonaistehokkuustekijän (TFEE) tulokset. DEA-mallissa on kolme panosta (työvoima, pääomakanta ja energiankulutus) ja yksi tuotos (reaalinen BKT). Energiatehokkain palvelusektori on rahoitus-, vakuutus- ja kiinteistöala, jonka keskimääräinen TFEE-arvo on 0,994 ja ympäristökorjattu TFEE-arvo (EATFEE) 0,807. Tutkimuksessa käytetään paneelitietoihin perustuvaa Tobit-regressiomallia, jossa energiansäästötavoite (EST) on riippuvainen muuttuja. Niillä palvelualoilla, joiden BKT-tuotos on suurempi, on suurempi energian liikakäyttö. Pääoma-työvoimasuhteella on merkitsevästi positiivinen vaikutus, kun taas aikatrendimuuttujalla on merkitsevästi negatiivinen vaikutus EST:hen, mikä viittaa siihen, että tuleviin uusiin pääomainvestointeihin olisi liitettävä myös energiansäästöteknologiaa palvelualoilla.

**Tulos**

Taiwanin palvelualojen ympäristökorjattu kokonaisenergiatehokkuus.

**Esimerkki 1.5777**

2 päivän ikäisten gnotobiotie-karitsojen kokeellinen tartuttaminen karitsan astroviruksella aiheutti lievää ripulia noin 48 tunnin inkubaatioajan jälkeen. Muita kliinisiä oireita ei kehittynyt. Tartuntaa tutkittiin immunofluoresenssitutkimuksella ja karitsoilta saatujen kudosten histologisella tutkimuksella. Astrovirukset tartuttivat vain kypsien villusten epiteelisoluja ja subepiteelimakrofageja ohutsuolessa, jossa ne aiheuttivat osittaista villusten surkastumista. Infektoituneet enterosyytit korvattiin kryptoista peräisin olevilla euboidisoluilla, ja vaurio parani vähitellen 5 päivän kuluttua tartunnasta. Immunofluoresenssilla ei havaittu serologista yhteyttä suolileikkauksissa olevan lampaan astrovirusantigeenin ja vasikan tai ihmisen astroviruksen antiseerumien välillä.

**Tulos**

Archives of Virology Astrovirusinfektioiden aiheuttaman ripulin patoflenesis karitsoilla

**Esimerkki 1.5778**

Taustaa: Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on vaatinut 349 ihmishenkeä ja 5 327 todennäköistä tapausta on raportoitu Manner-Kiinassa marraskuusta 2002 lähtien. SARS-tapausten kuolleisuus on vaihdellut eri maantieteellisillä alueilla, mikä saattaa osittain selittyä ilman saastumisasteella. Tietojen analysoinnissa käytettiin julkisesti saatavilla olevia tietoja SARS-sairauksista ja -kuolleisuudesta. Ilman pilaantumista arvioitiin ilman pilaantumisindeksillä (API), joka johdettiin hiukkasten, rikkidioksidin, typpidioksidin, hiilimonoksidin ja alailmakehän otsonin pitoisuuksista. Ekologinen analyysi tehtiin ilmansaasteiden ja SARS-tapauksiin kuolleisuuden välisen yhteyden ja korrelaation tutkimiseksi mallin sovittamisen avulla. Osittain ekologisia tutkimuksia tehtiin pitkäaikaisen ja lyhytaikaisen altistumisen vaikutusten arvioimiseksi SARS-kuoleman riskiin. Tulokset: Ekologinen analyysi, joka tehtiin viidellä alueella, joilla oli vähintään 100 SARS-tapausta, osoitti, että kuolemantapausten määrä kasvoi API:n kasvaessa (kuolemantapaukset = -0,063 + 0,001 \* API). Lyhytaikaiseen altistumiseen perustuva osittain ekologinen tutkimus osoitti, että SARS-potilailla, jotka olivat kotoisin alueilta, joilla API-arvot olivat kohtalaiset, oli 84 prosenttia suurempi riski kuolla SARSiin kuin potilailla, jotka olivat kotoisin alueilta, joilla API-arvot olivat alhaiset (RR = 1,84, 95 % CI: 1,41-2,40). Vastaavasti SARS-potilaat, jotka olivat peräisin alueilta, joilla API-arvot olivat korkeat, kuolivat SARSiin kaksi kertaa todennäköisemmin kuin ne, jotka olivat peräisin alueilta, joilla API-arvot olivat alhaiset. (RR = 2,18, 95 % CI: 1,31-3,65). Osittain ekologinen analyysi, joka perustuu pitkäaikaiseen altistumiseen ilman epäpuhtauksille, osoitti samanlaisen yhteyden. Tutkimuksemme osoittivat positiivisen yhteyden ilmansaasteiden ja SARS-tapauksiin kuolleisuuden välillä kiinalaisessa väestössä käyttämällä julkisesti saatavilla olevia tietoja SARS-tilastoista ja ilmansaasteindekseistä. Vaikka ekologinen harha ja kontrolloimaton sekoittava vaikutus ovat saattaneet vääristää tuloksia, ilmansaasteiden mahdollinen haitallinen vaikutus SARS-potilaiden ennusteeseen ansaitsee lisätutkimuksia.

**Tulos**

Ympäristöterveys: Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study.

**Esimerkki 1.5779**

Nopea ja kustannustehokas diagnostinen testi akuutin HIV-1-infektion toteamiseksi on erittäin toivottu. Isotermiset amplifikaatiotekniikat, kuten käänteistranskriptiosilmukan välityksellä tapahtuva isoterminen amplifikaatio (RT-LAMP), ovat ominaisuuksiltaan ihanteellisia nopean nukleiinihappojen amplifikaatiotestin (NAAT) kehittämiseksi, koska ne ovat nopeita ja helppoja suorittaa eivätkä vaadi monimutkaisia, erityisiä laitteita ja laboratoriotilaa. Tässä tutkimuksessa arvioimme HIV-1 RT-LAMP -testin kykyä havaita akuutti HIV-infektio verrattuna edustavaan vasta-ainepikatestiin ja useisiin FDA:n hyväksymiin laboratoriopohjaisiin testeihin. HIV-1 RT-LAMP -määritys havaitsi serokonvertoituvat henkilöt yhdestä kolmeen viikkoa aikaisemmin kuin HIV:n vasta-ainepikatesti ja jopa kaksi viikkoa aikaisemmin kuin laboratoriossa tehtävä antigeeni-vasta-aine (Ag/Ab) -yhdistelmäentsyymi-immunomääritys (EIA). RT-LAMP ei ollut yhtä herkkä kuin laboratoriopohjainen kvalitatiivinen RNA-määritys, mikä voi johtua huomattavasti pienemmästä nukleiinihapon syöttötilavuudesta. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen osoitus akuutin HIV-infektion havaitsemisesta RT-LAMP-määrityksellä. Nopean NAAT-testin, kuten HIV-1 RT-LAMP-määrityksen, saatavuus hoitopisteessä (POC) tai laboratorioissa, joilla ei ole mahdollisuutta käyttää suuren alustan NAAT-menetelmiä, voisi lisätä niiden henkilöiden prosenttiosuutta, jotka saavat akuutin HIV-infektion statuksen tai vahvistuksen HIV-statuksestaan, ja samalla yhdistää heidät välittömästi neuvontaan ja lääketieteelliseen hoitoon. Lisäksi varhainen tieto hiv-statuksesta voisi vähentää riskikäyttäytymistä aikana, jolloin ihmisillä on suurempi riski levittää virusta.

**Tulos**

Akuutin HIV-1-infektion toteaminen RT-LAMP-menetelmällä

**Esimerkki 1.5780**

Kissan immuunikatovirus (FIV) aiheuttaa aidsia kotikissalle (Felis catus), mutta sitä ei ole nimenomaisesti yhdistetty aids-patologiaan yhdessäkään niistä kahdeksasta vapaana liikkuvasta kissalajista, joissa on endeemisesti kiertäviä FIV-kantoja. Afrikkalaisissa leijonapopulaatioissa (Panthera leo) esiintyy leijonaspesifisiä FIV-kantoja (FIVple), mutta on edelleen epävarmaa, missä määrin FIV-infektio vaikuttaa niiden terveyteen. FIVple-tartunnan saaneiden leijonien CD4+ T-lymfosyyttien väheneminen ja yksittäiset raportit leijonien sairastavuudesta, joka liittyy FIV-seron esiintymiseen, korostavat huolta siitä, onko FIVple vaaraton vai patogeeninen. Tässä tutkimuksessa seurattiin kliinisiä, biokemiallisia, histologisia ja serologisia parametreja FIVple-positiivisten (N=47) ja FIVple-negatiivisten (N=17) leijonien välillä, jotka nukutettiin ja joista otettiin näytteet useaan otteeseen vuosina 1999-2006 Botswanassa. FIVple-tartunnan saaneilla leijonilla esiintyi huomattavasti enemmän aidsille tyypillisiä sairauksia kuin ei-tartunnan saaneilla leijonilla: lymfandrenopatiaa, ientulehdusta, kielipapilloomia, nestehukkaa ja huonoa turkin kuntoa, sekä epänormaaleja punasoluparametrejä ja kohonneita maksaentsyymejä ja seerumin proteiineja. Vapaana elävien FIVple-tartunnan saaneiden leijonien (N=8) pernan ja imusolmukkeiden laparoskooppisissa biopsioissa havaittiin merkkejä lymfaattisesta köyhtymisestä, joka on tyypillinen patologia, joka on dokumentoitu ihmisten (HIV-1), makakoiden ja kotikissojen immuunikatovirusinfektioissa. Päätelmämme on, että

**Tulos**

KANAN IMMUNODEFIKTIOVIRUKSEN (FIV) TARTUNTUMISEN PATHOLOGISET ILMINAISUUDET VILLINÄKÖISISSÄ AFRIKANLEIJOISSA NIH Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.5781**

Sindbis-, Venezuelan hevosenkalvotulehdus- ja niihin liittyvissä alfaviruksissa polymeraasi käännetään fuusiona muiden ei-rakenteellisten proteiinien kanssa UGA-stoppikodonin kautta. Aiemmissa tutkimuksissa on yllättäen raportoitu, että tehokkaan läpilukemisen signaali koostuu yhdestä sytidiinijäännöksestä 3 0 - UGA-kodonin vieressä. Synonyymisten kohtien vaihtelun analyysi paljasti kuitenkin, että UGA:n vieressä olevan 150 nt:n 3 0 dollarin pituisen jakson säilyvyys on huomattavasti lisääntynyt, ja RNA:n taittamisalgoritmit paljastivat, että samalla alueella voi olla fylogeneettisesti konservoitunut stem-loop-rakenne. Ennustetun rakenteen mutaatioanalyysi osoitti, että stem-loop lisää läpimenoa jopa 10-kertaisesti. Sama laskennallinen analyysi osoitti, että samankaltaiset RNA-rakenteet ovat todennäköisesti merkityksellisiä läpimenon kannalta tietyissä kasvivirussuvuissa, erityisesti Furoviruksessa, Pomoviruksessa, Tobraviruksessa, Pecluviruksessa ja Benyviruksessa sekä Drosophilia-geenin kelchissä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että 3 0 RNA:ta stimuloivia rakenteita esiintyy paljon suuremmassa osassa läpimenotapauksia kuin aiemmin on oletettu, ja ne tarjoavat uuden kriteerin arvioitaessa suurta määrää solujen läpimenokandidaatteja, joita tällä hetkellä paljastuu vertailevan sekvenssianalyysin avulla.

**Tulos**

Stop-kodonin läpimenon stimulointi: usein läsnä oleva laajennettu 3 0 RNA:n rakenneosa

**Esimerkki 1.5782**

Rakensimme dynaamiset Ebola-virustautien (EVD) leviämismallit, joiden avulla voimme ennustaa epidemian kehityssuuntauksia ja arvioida interventiotoimenpiteiden tehokkuutta Länsi-Afrikassa vuonna 2014 puhjenneen EVD-epidemian jälkeen. Arvioimme väestön tehokasta rokotusastetta, jossa peruslisääntymisluku (R 0 ) on välimuuttuja. EVD:n jaksottaista vaihtelua analysoitiin ratkaisemalla SIR-malliin (susceptible, infective, and removed) perustuva differentiaaliyhtälöiden Jacobin matriisi. Kattava lokeromalli rakennettiin EVD:n leviämismallien sovittamiseksi ja ennustamiseksi sekä torjunta- ja ennaltaehkäisytoimenpiteiden vaikutusten arvioimiseksi. Tehokkaiden EVD-rokotusasteiden arvioitiin olevan 42 prosenttia (31-50 prosenttia), 45 prosenttia (42-48 prosenttia) ja 51 prosenttia (44-56 prosenttia) taudille alttiiden henkilöiden keskuudessa Guineassa, Liberiassa ja Sierra Leonessa. Jos torjuntatoimenpiteitä ei toteuteta, kuolleisuus näissä kolmessa maassa lisääntyisi nopeasti, ja EVD-epidemia toistuisi todennäköisesti vuonna 2035 ja uudelleen 8-9 vuotta myöhemmin. Värähtelyväli lyhenisi ja taudinpurkauksen vakavuus vähenisi, kunnes jaksotus olisi ~ 5,3 vuotta. EVD:n leviämistä vähentäviin toimenpiteisiin kuuluivat muun muassa seuraavat: varhainen diagnoosi, eristyshoito, lähikontaktien eristäminen/seuranta, oikea-aikainen ruumiiden poistaminen, kondomien käyttö toipumisen jälkeen ja tuontitapausten estäminen tai karanteeniin asettaminen. EVD voi ilmaantua uudelleen kahden vuosikymmenen kuluessa ilman torjunta- ja ehkäisytoimenpiteitä. Tulevien EVD-epidemioiden estämiseksi olisi käynnistettävä joukkorokotuskampanjoita sekä valvonta- ja ehkäisytoimenpiteitä.

**Tulos**

Ebola-virustautien epidemiakehityksen ennustaminen ja arviointi vuosien 2014-2015 taudinpurkauksessa sekä interventiotoimenpiteiden vaikutukset.

**Esimerkki 1.5783**

Koronavirukset ovat olleet läheisessä yhteydessä ihmiskuntaan tuhansien vuosien ajan. Yhteisössä esiintyvien ihmisen koronavirusten on jo pitkään tiedetty aiheuttavan flunssaa. Zoonoottisista koronaviruksista on kuitenkin tulossa entistä suurempi maailmanlaajuinen huolenaihe, kun on löydetty erittäin patogeenisia vakavia hengitystiesairauksia aiheuttavia SARS- ja MERS-koronaviruksia (vakava akuutti hengitystieoireyhtymä). Näiden uusien ihmisen koronavirusten aiheuttamille infektioille on ominaista heikompi interferonituotanto. Potilaiden hoito rekombinanttiinterferonihoidolla lupaa suotuisia tuloksia, mikä viittaa siihen, että interferonin heikentynyt ilmentyminen saattaa ainakin osittain vaikuttaa taudin vakavuuteen. Mekanismeja, joilla koronavirukset kiertävät isännän synnynnäisen virusvasteen, tutkitaan parhaillaan intensiivisesti. Tässä katsauksessa keskitytään isännän synnynnäisen antiviraalisen immuniteetin ja uusien ihmisen koronavirusten väliseen kiivaaseen kilpavarusteluun. Erityisesti käsitellään isännän taudinaiheuttajan tunnistamisreseptoreita ja signaalinsiirtoreittejä, joiden avulla voidaan saada aikaan tehokas viruslääkevaste SARS- ja MERS-koronavirusinfektiota vastaan. Toisaalta tarkastellaan myös SARS- ja MERS-koronavirusten kehittämiä vastatoimia, joilla pyritään kiertämään isännän puolustus. Kun ymmärretään paremmin isännän ja koronavirusten välistä dynaamista vuorovaikutusta, voidaan toivottavasti saada tietoa äskettäin tunnistettujen erittäin patogeenisten ihmisen koronavirusten patogeneesistä ja uusia strategioita viruslääkkeiden kehittämiseksi.

**Tulos**

KATSAUS Molekulaarinen asevarustelukilpailu isännän synnynnäisen virusvasteen ja uusien ihmisen koronavirusten välillä.

**Esimerkki 1.5784**

Tarttuvan gastroenteriittikoronaviruksen (TGEV) genomin 3=-päässä sijaitsevan 32 nukleotidin (nt) RNA-motiivin havaittiin olevan spesifisessä vuorovaikutuksessa isännän glutamyyli-prolyyli-tRNA-syntetaasin (EPRS) ja arginyyli-tRNA-syntetaasin (RRS) kanssa. Tämä RNA-motiivi on sekvenssiltään ja sekundäärirakenteeltaan hyvin homologinen gammainterferonin aktivoiman translaation estäjän (GAIT) elementin kanssa, joka sijaitsee useiden proinflammatorisia proteiineja koodaavien mRNA:iden 3= päässä. GAIT-elementti osallistuu näiden mRNA:iden translaation vaimentamiseen vuorovaikutuksessa GAIT-kompleksin (EPRS, heterogeeninen ydinribonukleoproteiini Q, ribosomaalinen proteiini L13a ja glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasi) kanssa ja edistää näin tulehduksen ratkaisua. Mielenkiintoista oli, että osoitimme, että viruksen RNA-motiivi sitoi GAIT-kompleksin ja esti tämän RNA-motiivin sisältävän kimeerisen mRNA:n in vitro -translaation. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen GAIT:n kaltainen motiivi, joka on kuvattu positiivisessa RNA-viruksessa. GAIT:n kaltaisen RNA-motiivin funktionaalisen roolin testaamiseksi TGEV-infektion aikana kehitettiin ja karakterisoitiin rekombinantti koronavirus, jossa on mutaatioita tässä motiivissa. GAIT:n kaltaisen RNA-motiivin mutaatiot eivät vaikuttaneet viruksen kasvuun soluviljelmissä. Mutaatioviruksella infektoiduissa soluissa havaittiin kuitenkin melanooman erilaistumiseen liittyvän geeni 5:n (MDA5) välityksellä välittyvän synnynnäisen immuunivasteen voimistumista verrattuna vanhempien viruksella infektoiduissa soluissa havaittuun vasteeseen. Lisäksi mutanttivirus oli herkempi beeta-interferonille kuin emovirus. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot viittaavat vahvasti siihen, että viruksen GAIT:n kaltainen RNA-motiivi moduloi isännän synnynnäistä immuunivastetta. TÄRKEÄÄ Synnynnäinen immuunivaste on ensimmäinen viruksenvastaisen puolustuksen linja, joka huipentuu interferonin ja proinflammatoristen sytokiinien synteesiin viruksen replikaation rajoittamiseksi. Koronavirukset koodaavat useita proteiineja, jotka häiritsevät synnynnäistä immuunivastetta eri tasoilla, mutta tähän mennessä ei ole kuvattu yhtään viruksen RNA:ta, joka kumoaisi viruksen vastaisen vasteen. Tässä työssä luonnehdimme TGEV-genomin 3=-päässä sijaitsevan 32 nt:n RNA-motiivin, joka oli spesifisesti vuorovaikutuksessa EPRS:n ja RRS:n kanssa. Tämä RNA-motiivi oli hyvin homologinen GAIT-elementin kanssa, joka osallistuu tulehdusvasteen modulointiin. Lisäksi viruksen GAIT:n kaltaisen RNA-motiivin katkaiseminen johti MDA5:n laukaiseman synnynnäisen immuunivasteen voimistumiseen, mikä osoittaa, että GAIT:n kaltainen RNA-motiivi vaikuttaa vastapainona isännän synnynnäiselle immuunivasteelle. Näillä uusilla havainnoilla voi olla merkitystä muiden koronavirusten kannalta, ja ne voivat toimia perustana uusien viruslääkkeiden kehittämiselle. Viittaus Marquez-Jurado S, Nogales A, Zuñiga S, Enjuanes L, Almazán F. 2015. Transmissible gastroenteritis coronavirus genomin 3=-päässä olevan, synnynnäistä immuunivastetta moduloivan gammainterferonin aktivoiman translaation kaltaisen RNA:n inhibiittorin kaltaisen motiivin tunnistaminen. mBio 6(2):e00105-15.

**Tulos**

Transmissible Gastroenteritis Coronavirus Genomin 3=-päässä olevan, sisäistä immuunivastetta moduloivan gammainterferonin aktivoiman käännöstoiminnan estäjän kaltaisen RNA-motiivin tunnistaminen.

**Esimerkki 1.5785**

Epidemiologiset tutkimukset osoittivat, että kaksi neljästä talvella 2003-2004 todetusta vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) sairastavasta potilaasta oli tarjoilija Guangzhoussa, Kiinassa sijaitsevassa ravintolassa, jossa tarjoiltiin palmusivettejä ruoaksi, ja asiakas, joka söi ravintolassa lyhyen matkan päässä eläinten häkeistä. Kaikki kuusi ravintolassa työskennellyttä palmusivettiä olivat positiivisia SARSiin liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) suhteen. Kahdelta potilaalta saadut SARS-CoV:n osittaiset piikkigeenisekvenssit olivat identtiset 4:n kanssa 5:stä palmusivettien S-geenisekvenssistä. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että ravintolan palmusivettien SARS-CoV oli läheisimmin sukua eläimistä peräisin oleville isolaateille. Ravintolan SARS-tapaukset olivat seurausta hiljattain tapahtuneesta lajien välisestä siirrosta oletetusta palmusivettien reservaariosta eikä SARS-CoV:n jatkuvasta levinneisyydestä ihmispopulaatiossa.

**Tulos**

SARS-CoV-infektio ravintolassa palmupäästä SARS-CoV-infektio ravintolassa palmupäästä Emerging Infectious Diseases - www Past Issues on SARS

**Esimerkki 1.5786**

Taustaa: Tämä on uusi sikojen sairaus, joka aiheuttaa porsaille etenevää painonlaskua, hengenahdistusta, takypneaa, anemiaa, keltaisuutta ja ripulia. Vaikka bakulovirus on luonnossa hyönteisiä infektoiva kuorellinen virus, se on kehittynyt rokotevektoriksi, ja käytimme sitä kehittääksemme uuden rokotekandidaatin ennaltaehkäisevää tai terapeuttista strategiaa varten PCV2-infektioiden torjumiseksi. Menetelmät: Rekombinanttisen bakuloviruksen immunoblottausanalyysia ja bakuloviruksen infektoimien solujen immunofluoresenssivärjäystä seurattiin käyttämällä anti-ORF2-monoklonaalisia vasta-aineita. BALB/c-hiiret immunisoitiin lihaksensisäisesti tällä bakuloviruksella. Vasta-ainetitterit mitattiin Cap-proteiinispesifisellä entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA) ja seerumin neutralointimäärityksellä. Immunisoiduista hiiristä kerättyjen pernasolujen IFN-γ-vaste mitattiin ELISA-menetelmällä. Eri ryhmien immuunivasteiden vertailuun käytettiin Studentin t-testiä. Tulokset: Tässä tutkimuksessa rakensimme menestyksekkäästi kaksoisekspressiojärjestelmään perustuvan rekombinanttibaculovirus BV-GD-ORF2:n, joka voi näyttää PCV2-kapsidiproteiinin (Cap) ja VSV-G-proteiinin viruskuoressa ja ilmentää Cap-proteiinia myös transdusoiduissa nisäkässoluissa, jolloin se toimii sekä alayksikkönä että DNA-rokotteena. Tartunnan jälkeen Cap-proteiini ekspressoitui ja näkyi viruksen pinnalla, mikä osoitettiin epäsuoralla fluoresenssimäärityksellä ja immunoblottauksella. Hiirten rokottaminen rekombinanttibaculovirus BV-GD-ORF2:lla sai onnistuneesti aikaan vahvan Cap-proteiinispesifisen humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen. Päätelmät: Tuloksemme osoittavat yhdessä, että rekombinantti bakulovirus BV-GD-ORF2 on potentiaalinen rokote PCV2-infektioita vastaan.

**Tulos**

Vahvan immuniteettivasteen aikaansaaminen hiirissä kaksoisekspressiojärjestelmään perustuvalla rekombinanttibaculoviruksella, joka ilmentää sian sirkoviruksen tyypin 2 kapsidiproteiinia.

**Esimerkki 1.5787**

Astma on erittäin yleinen krooninen hengityselinsairaus, josta kärsii 300 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti. Merkittävä osa astman kustannuksista ja sairastavuudesta aiheutuu astman pahenemisvaiheiden akuuttihoidosta. Pelkästään Yhdysvalloissa tehdään vuosittain noin 15,0 miljoonaa avohoitokäyntiä, 2 miljoonaa päivystyskäyntiä ja 500 000 sairaalahoitoa akuutin astman hoidon vuoksi. Yleiset hengitystievirukset, erityisesti rinovirukset, aiheuttavat suurimman osan lasten ja aikuisten pahenemisvaiheista. Hengitysteiden epiteelisolujen infektio rinoviruksella aiheuttaa proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien vapautumisen sekä tulehdussolujen, erityisesti neutrofiilien, lymfosyyttien ja eosinofiilien, rekrytoitumisen. Isännän vaste virusinfektioon vaikuttaa todennäköisesti alttiuteen sairastua astman pahenemisvaiheeseen. Vähintään yhden pahenemisvaiheen kokeminen on tärkeä riskitekijä toistuvien pahenemisvaiheiden kannalta, mikä viittaa astmaatikkojen "pahenemisvaiheille alttiiseen" alaryhmään. "Pahenemisvaiheille alttiiden" fenotyyppien taustalla olevia tekijöitä ei tunneta riittävästi, mutta niihin kuuluu ulkoisia tekijöitä: Sisäisiä tekijöitä ovat muun muassa tupakointi, lääkkeiden noudattamatta jättäminen, psykososiaaliset tekijät ja liitännäissairaudet, kuten gastroesofageaalinen refluksitauti, nenä- ja sivuontelotulehdus, liikalihavuus ja intoleranssi steroideihin kuulumattomille tulehduskipulääkkeille, sekä sisäiset tekijät, kuten epiteelisolujen puutteellinen tyypin I interferonien (IFN-α ja IFN-β) tuotanto. Parempi ymmärrys biologisista mekanismeista, jotka aiheuttavat isännän alttiuden toistuville pahenemisvaiheille, on tärkeää, jotta voidaan kehittää tehokkaampia ennaltaehkäisy- ja hoitokeinoja, joilla pyritään vähentämään tähän tärkeään maailmanlaajuiseen terveysongelmaan liittyviä huomattavia kustannuksia ja sairastuvuutta. Vastaava kirjoittaja ja uusintapainospyynnöt: John V. Fahy, M.D., M.Sc., Box 0130,

**Tulos**

Astman akuutit pahenemisvaiheet: Epidemiologia, biologia ja pahenemisvaiheille altis fenotyyppi.

**Esimerkki 1.5788**

Hengitystieinfektiot ovat maailmanlaajuisesti merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy. Niiden kuvaus on kuitenkin puutteellinen, koska esiintyvyysarviot perustuvat oireyhtymäseurannan tietoihin. Tässä tutkimuksessa puututaan tähän puutteeseen analysoimalla tartuntamääriä niiden henkilöiden keskuudessa, jotka testataan säännöllisesti hengitystievirusinfektioiden varalta riippumatta heidän oireistaan. Suoritimme pitkittäisnäytteenoton ja -analyysin useissa New Yorkin toimipisteissä syksystä 2016 kevääseen 2018 ilmoittautuneiden 214-henkilöiden keskuudessa. Yhdistimme henkilötiedot viikoittaiseen nenänäytteenottoon tutkiaksemme 18 hengitystieviruksen esiintyvyyttä eri ikäryhmissä ja arvioidaksemme infektioherkkyyteen liittyviä riskitekijöitä. Tulokset: 17,5 prosenttia näytteistä oli positiivisia hengitystieviruksille. Joitakin viruksia esiintyi pääasiassa talvella, kun taas toisia esiintyi ympäri vuoden. Rhinovirus ja coronavirus havaittiin yleisimmin. Lapsilla oli korkeimmat positiivisuusluvut, ja aikuisilla, jotka olivat päivittäin tekemisissä lasten kanssa, oli huomattavasti enemmän tartuntoja kuin aikuisilla, joilla ei ollut lapsia. : Hengitystievirusinfektiot ovat yleisiä väestön keskuudessa, ja suurimmalla osalla henkilöistä on useita infektioita vuodessa. Havaintojen mukaan lapset ovat hengitystieinfektioiden pääasiallinen lähde. Nämä havainnot motivoivat jatkamaan aktiivista seurantaa ja analysoimaan hengitystievirusten patogeenisuuseroja. K E Y W O R D S hengitystievirusten esiintyvyys, hengitystievirusinfektiot, hengitystievirusten kausiluonteisuus, alttius hengitystieinfektioille | 227 GALANTI eT AL.

**Tulos**

Pitkittäinen aktiivinen näytteenotto hengitystievirusinfektioiden osalta eri ikäryhmissä.

**Esimerkki 1.5789**

Erittäin laajalle levinneet tapahtumat olivat ratkaisevassa asemassa vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) maailmanlaajuisessa leviämisessä. Tutkimme superlevittämistä yhdessä siirtoketjussa Pekingin epidemian alkuvaiheessa. Superspreading määriteltiin SARSin tarttumiseksi vähintään kahdeksaan kontaktiin. Indeksipotilas, jolla SARS puhkesi kaksi kuukautta sairaalaan pääsyn jälkeen, oli neljän sukupolven tartuntalähde 76 tapauspotilaalle, mukaan lukien 12 terveydenhuollon työntekijää ja useita sairaalavierailijoita. Neljä (5 %) tapausta täytti superlevinneisyyden määritelmän. Superspreading näytti liittyvän vanhempaan ikään (keskimäärin 56 vs. 44 vuotta), kuolemantapauksiin (75 % vs. 16 %, p = 0,02, Fisherin tarkka testi), lähikontaktien määrään (36 vs. 0,37) ja tartuntojen määrään lähikontaktien keskuudessa (43 % vs. 18,5 %, p < 0,025). SARSin myöhäinen tunnistaminen sairaalahoidossa olevalla potilaalla mahdollisti tartunnan potilaille, vierailijoille ja terveydenhuollon työntekijöille. Iäkkäämpi ikä ja kontaktien määrä on syytä tutkia tulevissa superlevittämistä koskevissa tutkimuksissa.

**Tulos**

SARS-tapausten leviäminen, Peking, 2003 SARSin puhkeaminen

**Esimerkki 1.5790**

Taustaa: (lncRNAs) ovat keskeisessä asemassa haiman ductus adenokarsinooman (PDAC) etenemisessä, mutta PDAC:n kasvainta tukevista lncRNA:ista tiedetään vain vähän. Tässä tutkimuksessa arvioitiin kasvainta tukevan LINC01197:n toimintaa PDAC:n etenemisessä ja tutkittiin yksityiskohtaisia mekanismeja. Menetelmät: LncRNA-mikrosiruja käytettiin tunnistamaan eri tavoin ilmentyvät lncRNA:t FOXO1-overexpressiivisissä PANC1-soluissa. LINC01197:n ilmentymistä arvioitiin kvantitatiivisella PCR:llä, Northern blottingilla ja fluoresenssi in situ -hybridisaatiolla. Cancer Genome Atlas -tietokantaa käytettiin LNC01197:n prognostisen roolin analysoimiseksi PDAC:ssa. LNC01197:n ja FOXO1:n välisen vuorovaikutuksen vahvistamiseksi tehtiin luciferaasireportteritesti. LINC01197:n biologista toimintaa arvioitiin pesäkkeiden muodostusmäärityksellä in vitro ja eläimillä tehdyssä ihonalaisessa kasvainten synnyttämiskokeessa sekä Ki67-värjäyksellä in vivo. Lisäksi tehtiin RNA-pulldown, western blotting, RNA-immunoprecipitaatiomääritys ja co-immunoprecipitaatio LINC01197:n ja β-kateniinin molekyylimekanismin määrittämiseksi Wnt-reitillä. Havaitsimme, että FOXO1:een liittyvä lncRNA, LINC01197, väheni merkittävästi PDAC:n pahanlaatuisissa kudoksissa ja että sen alhainen ilmentyminen ennusti huonoa ennustetta. Lisäksi LINC01197 paikallistui pääasiassa ytimeen ja esti PDAC-solujen proliferaatiota sekä in vitro että in vivo. Mekanistisesti LINC01197:n havaittiin sitoutuvan β-kateniiniin ja estävän Wnt/β-kateniinisignaalin toimintaa häiritsemällä β-kateniinin sitoutumista TCF4:ään PDAC-soluissa. Päätelmät: Uusi FOXO1/LINC01197/β-kateniiniakseli oli PDAC:n etenemisen aikana epäsäännelty. Tutkimuksemme tarjoaa tietoa LINC01197:n mekanismeista PDAC:ssa ja paljastaa mahdollisen kohteen PDAC:n kliinistä hoitoa ja ennustetta varten.

**Tulos**

FOXO1-säädelty lncRNA LINC01197 estää haiman adenokarsinoomasolujen proliferaatiota hillitsemällä Wnt/β-kateniinisignalointia

**Esimerkki 1.5791**

Lipidilautat ovat järjestäytyneiden lipidien (L o -faasi) mikroalueet biologisissa kalvoissa. Solukalvojen L o -faasi voidaan eristää järjestäytymättömistä lipideistä (L d -faasi) käsittelemällä ne 1 %:lla Triton X-100:lla 4 °C:ssa, jolloin L o -faasi muodostaa pesuaineenkestävän kalvofraktion (DRM). Madin-Darby canine kidney (MDCK) -soluista, McArdle-soluista ja sian siittiöistä peräisin olevan DRM:n lipidikoostumusta verrataan koko solun lipidikoostumukseen. Huomionarvoista on, että fosfolipideihin kiinnittyneiden alifaattisten ketjujen tyydyttymättömyys- ja ketjupituusaste on käytännössä sama DRM:n ja kokonaisten solujen välillä. Kolesteroli ja sfingomyeliini rikastuivat DRM:ssä, mutta solukohtaisessa moolisuhteessa. Sulfatidit (MDCK-soluista peräisin olevat sfingolipidit) rikastuivat DRM:ssä, kun taas seminolipidin (siittiöistä peräisin oleva alkylacyyliglyserolipid) määrä väheni DRM:ssä. Käsittely <5 mM metyyli-ß-syklodekstriinillä (MBCD) aiheutti kolesterolin poistumisen DRM:stä vaikuttamatta fosfolipidien koostumukseen ja määrään, kun taas korkeammat pitoisuudet häiritsivät DRM:ää. DRM:ssä olevien (moni)tyydyttymättömien fosfolipidien huomattava määrä sekä kolesterolin pieni stoikiometrinen määrä viittaavat siihen, että biologisten kalvojen lipidilautat ovat nestemäisempiä ja dynaamisempia kuin aiemmin on oletettu. Negatiivisen värjäyksen avulla seurattiin DRM:n ultrastruktuurisia piirteitä, ja kaikissa kolmessa solutyypissä DRM:t näyttäytyivät monisoluisina vesikkelirakenteina, joilla oli samanlainen morfologia. Detergenttiresistenssi on seurausta proteiini-kolesteroli- ja sfingolipidi-interaktioista, jotka mahdollistavat fosfolipidien suhteellisen passiivisen vetovoiman L o -faasin ylläpitämiseksi. Tässä erikoisnumerossa käsitellään havaintojemme merkitystä siittiöiden fysiologisessa kontekstissa.

**Tulos**

Nisäkkäiden siittiöistä ja kahdentyyppisistä epiteelisoluista peräisin olevien pesuaineenkestävien kalvojen ultrastruktuuri ja lipidikoostumus

**Esimerkki 1.5792**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää enteropatogeenien esiintyvyys kissoilla, joilla oli ripuli ja joilla ei ollut ripulia, neljässä erilaisessa omistamattomien kissojen hoitomallissa: lyhytaikaisessa eläinsuojassa, pitkäaikaisessa turvapaikassa, kotipohjaisessa sijaisperheessä ja loukkuun ja kastrointiin perustuvassa palautuspaikassa. Ulostenäytteet 482 kissasta, joista noin puolella oli normaali ulosteen koostumus ja puolella ripuli, testattiin sinkkisulfaattisentrifugoinnilla ja reaaliaikaisella PCR:llä enteropatogeenipaneelin varalta. Suurimmassa osassa kissoista havaittiin vähintään yksi kissoille tai zoonooseille merkityksellinen enteropatogeeni hoitomallista riippumatta. Useimpien enteropatogeenien osalta ripulin esiintyminen tai puuttuminen ei ollut merkittävästi yhteydessä tartuntaan, poikkeuksena Tritrichomonas foetus turvapaikkakissoilla, joilla oli ripuli (26 %), ja normaalin ulosteen koostumuksen omaavilla kissoilla (10 %) (P 0,04), ja kissojen koronavirus sijaiskissoilla (80 % ja 58 %) (P 0,001). Havaittujen enteropatogeenien tyypit liittyivät hoitomalliin, esimerkiksi virus- ja alkueläininfektiot olivat yleisimpiä turvakodeissa, turvapaikoissa ja sijaiskodeissa (eristysjärjestelmät), kun taas helmintti-infektiot olivat yleisimpiä loukku- ja kastraatiopalautusohjelmissa (vapaasti liikkuvat kissat). Nämä tulokset viittaavat siihen, että vapaana pidettävien kissojen hoitokäytännöt ovat riittämättömiä suolistopatogeenien torjumiseksi ja että ripulin esiintyminen on huono indikaattori suolistopatogeenien kulkeutumisesta. Riskinhallintastrategioissa, joilla vähennetään tartuntaa ihmisiin ja muihin eläimiin, olisi keskityttävä puhtaanapitoon, pitopaikkoihin, ennaltaehkäisevien hoito-ohjeiden noudattamiseen, säännölliseen seurantaan, erityisiin enteropatogeeneihin reagoimiseen, vapaana liikkuvien yhteiskuntakissojen humaaniin populaatiohallintaan, kansanterveyskasvatukseen ja joukkotarkkailussa pidettävien kissojen pitoajan ja lukumäärän minimoimiseen.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli

**Esimerkki 1.5793**

Neurotrooppisten virusten aiheuttamat keskushermostoinfektiot ovat maailmanlaajuisesti kasvava ongelma, joka aiheuttaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta kaikenikäisille ihmisille. Vaikka veri-aivoesteen (BBB) ainutlaatuiset rakenteelliset ominaisuudet muodostavat fyysisen ja fysiologisen esteen, monet neurotrooppiset virukset pystyvät tunkeutumaan keskushermostoon, mikä johtaa erilaisiin patologisiin seurauksiin. Antigeenispesifiset lymfosyytit pystyvät kuitenkin viime kädessä kerääntymään keskushermostoon ja osallistumaan puolustukseen vähentämällä tai eliminoimalla tunkeutuvan viruspatogeenin. Vaihtoehtoisesti immuunijärjestelmän aktivoituneiden solujen tunkeutuminen voi olla haitallista, koska nämä solut voivat edistää neuropatologiaa, joka voi johtaa pitkäaikaiseen soluvaurioon tai kuolemaan. Viime aikoina myelooisten solujen, kuten neutrofiilien, on todettu osallistuvan sekä isännän puolustukseen että sairauteen vastauksena keskushermoston virusinfektioon. Tässä katsauksessa korostetaan viimeaikaisia tutkimuksia, joissa käytetään koronaviruksen aiheuttamaa neurologista sairautta mallina sen määrittämiseksi, miten neutrofiilit vaikuttavat viruksen replikaation tehokkaaseen hallintaan ja demyelinaatioon.

**Tulos**

Neutrofiilit ja viruksen aiheuttama neurologinen sairaus

**Esimerkki 1.5794**

Johdanto: Kansallisen kansanterveyslaitoksen (RKI) strategisten painopisteiden määrittämiseksi ja laitoksen keskipitkän aikavälin strategisten päätösten ohjaamiseksi asetimme tartunnanaiheuttajat tärkeysjärjestykseen sen mukaan, mikä on niiden merkitys kansalliselle valvonnalle ja epidemiologiselle tutkimukselle. Käytimme sisäisten (RKI) ja ulkopuolisten asiantuntijoiden kanssa käytettyä Delphi-prosessia ja metrijärjestelmään perustuvaa konsensusmenetelmää pisteyttääksemme taudinaiheuttajat kymmenen kolmiportaisen kriteerin mukaan. Muita asiantuntijoita pyydettiin painottamaan kutakin kriteeriä, minkä perusteella laskettiin mediaanipaino, jolla kukin pistemäärä kerrottiin. Patogeenit asetettiin paremmuusjärjestykseen painotetun kokonaispistemäärän mukaan ja jaettiin neljään ensisijaiseen ryhmään. Tulokset: Pisteytettiin 127 taudinaiheuttajaa. Kahdeksankymmentäkuusi asiantuntijaa osallistui painotukseen; "kuolemantapausten määrä" arvioitiin tärkeimmäksi kriteeriksi. Näihin kuului patogeenejä, joilla on kansainvälisesti tunnustettu merkitys (esim. ihmisen immuunikatovirus, Mycobacterium tuberculosis, influenssavirus, hepatiitti C -virus, Neisseria meningitides), patogeenejä, jotka aiheuttavat usein laajoja taudinpurkauksia (esim. Campylobacter spp.), ja mikrobilääkeresistenssiin liittyviä sairaaloissa esiintyviä patogeenejä. Muita tärkeimpään ryhmään kuuluvia taudinaiheuttajia olivat Helicobacter pylori, hengitystieoireyhtymävirus, Varicella zoster -virus ja Hantavirus. Keskustelu: Vaikka useat tärkeimpään prioriteettiryhmään kuuluvat patogeenit ovat jo nyt näkyvästi esillä kansallisissa ja kansainvälisissä terveyspoliittisissa asiakirjoissa, muiden patogeenien (esim. Helicobacter pylori, hengitysteiden syncytial virus tai Hantavirus) korkeat pistemäärät viittaavat siihen, että niiden merkitys on mahdollisesti aliarvioitu Saksan nykyisessä kansanterveysjärjestelmässä. Prosessi seurantajärjestelmien ja tutkimuksen vahvistamiseksi on aloitettu. Priorisointimenetelmä on toiminut hyvin; sen modulaarinen rakenne tekee siitä mahdollisesti käyttökelpoisen myös muissa ympäristöissä.

**Tulos**

Tartuntataudit, jotka on priorisoitu valvontaan ja epidemiologiseen tutkimukseen: Saksassa toteutetun standardoidun priorisointimenettelyn tulokset, 2011.

**Esimerkki 1.5795**

Poikkileikkaustutkimus tehtiin 12 kuukauden aikana ihmisen bocavirusinfektion (HBoV) esiintymisen selvittämiseksi hengitystieinfektioiden vuoksi sairaalahoitoon otetuilla imeväisillä Salvadorin opetussairaalassa, Brasiliassa, ja tämän infektion kliinisten oireiden kuvaamiseksi. Lapsilta kerättiin nenänielun aspiraatit, ja hengitystievirusten esiintymisen tutkimiseksi tehtiin immunofluoresenssi ja polymeraasiketjureaktio. HBoV todettiin neljällä potilaalla 66:sta. Kahdella HBoV-positiivisella lapsella oli samanaikainen infektio muiden virusten kanssa. Tärkeimmät kliiniset löydökset HBoV-positiivisilla lapsilla olivat: nenän tukkeutuminen, katarri, yskä, kuume ja hengenahdistus. Tässä tutkimuksessa todettiin HBoV-infektio alle 2 kuukauden ikäisillä lapsilla, mikä viittaa siihen, että infektio voi esiintyä hyvin varhaisessa iässä.

**Tulos**

Research Letters Ihmisen bocavirus hyvin nuorilla imeväisillä, jotka on otettu sairaalaan akuutin hengitystieinfektion vuoksi Koillis-Brasiliassa.

**Esimerkki 1.5796**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) nukleokapsidiproteiini (NP) on yksi vallitsevista antigeenisistä proteiineista ja runsain irtoava antigeeni koko SARS-CoV-infektion ajan. Tämä ominaisuus tekee siitä sopivan molekyylikohteen diagnostisiin sovelluksiin. Tässä tutkimuksessa koko pituudeltaan koodonioptimoitu NP-geeni ja sen alifragmenttigeenisegmentti kloonattiin bakteerien ekspressiovektoriin. Täyspitkä NP pystyttiin ilmentämään E. coli -bakteerissa erittäin korkealla tasolla inkluusiokappaleissa. Inkluusiokappaleet onnistuttiin liuottamaan, puhdistamaan denaturoivissa olosuhteissa IMAC-kolonnia käyttäen ja uudelleenfoldaamaan. Ei-glykosyloitua NP:tä käytettiin hiirten immunisoimiseen hybridooman kehittämistä varten. Tällä rekombinanttisella NP-proteiinilla immunisoiduista eläimistä saadun polyklonaalisen antiseerumin havaittiin tunnistavan spesifisesti NP:n ja sen alafragmentit, mikä osoittaa rekombinanttisen proteiinin immunogeenisen luonteen. NP-antigeeni tai sen alafragmentti voisi olla hyödyllinen kehitettäessä herkkää seerumin diagnostista määritystä SARS-CoV-epidemioiden seuraamiseksi havaitsemalla ihmisen varhaiset SARS-vasta-aineet. Lisäksi NP-fragmenttien saatavuus voisi helpottaa anti-NP-monoklonaalien epitooppikartoitusta sopivien sandwich-parien tunnistamiseksi.

**Tulos**

SARS-CoV-nukleokapsidiproteiinin runsas tuotanto käyttämällä koodonioptimoitua synteettistä geeniä.

**Esimerkki 1.5797**

Koska olen hulluna kaikkiin minimaalisesti invasiivisen lääketieteen ja teknologian edistysaskeliin, kerron usein ystävilleni tarinoita siitä, miten toimenpideradiologia (IR) muuttaa elämää. Yksi näistä tahattomista tarinoista johti paljon suurempaan yleisöön TED-yhteisössä ja levitti sanaa IR:stä kauas ystäväpiirini ulkopuolelle. Kuten TED:n slogan lupasi, osallistuminen tapahtumaan 1 sai minut ymmärtämään, että ajatuksemme paremmasta lääketieteestä ovat jakamisen arvoisia. Se sai minut myös ajattelemaan, että parempi viestintä yleisön kanssa on mahdollista, eikä siihen tarvita neroutta. Tarvitaan vain halua yrittää. Tiedämme, että IR:llä on laaja toimenpidevalikoima, minimaalisesti invasiivisen lähestymistavan turvallisuus, vähäisempi anestesian ja sairaalahoidon tarve sekä kustannustehokkuus, ja sillä on vahva asema kehittyvässä yleisessä terveydenhuollon toimintamallissa. Mutta kuten Goethe sanoi, tieto ei riitä, vaan meidän on sovellettava sitä. 2 Miten voimme sitten lääkärikuntana lisätä IR-menettelyjen käyttöä? Lähtökohtana on hyväksyä, että monet ihmiset, myös lääketieteen ammattilaiset, eivät tiedä, mitä sairauksia voimme hoitaa ja mitä diagnostisia tai terapeuttisia palveluja voimme tarjota. Olipa kyse sitten metastaasien palliatiivisesta hoidosta, kohdun fibrooman elektiivisestä embolisaatiosta tai keuhkoembolian kiireellisestä lyysaatiosta - meidän vastuullamme on löytää sopivat potilaat ja kertoa sekä potilaille että perusterveydenhuollon lääkäreille, mitä vaihtoehtoja meillä on tarjota.

**Tulos**

Journal Pre-proof Vieraileva pääkirjoitus: Radiologian sairaanhoitajat voivat lisätä IR:n edistämisen vaikutusta

**Esimerkki 1.5798**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) ilmaantuminen vuonna 2002 ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) ilmaantuminen vuonna 2012 on herättänyt valtavaa kiinnostusta koronavirusten biologiseen monimuotoisuuteen, genomiikkaan ja lajien väliseen siirtymispotentiaaliin, erityisesti lepakoiden, nisäkkäiden toiseksi lajistoltaan toiseksi suurimman järjestyksen, virusten osalta. Tässä tutkimuksessa tunnistimme Rousettus leschenaulti -lepakoiden peräsuolen pyyhkäisynäytteistä uuden koronaviruksen, joka on alustavasti nimetty Rousettus bat coronavirus GCCDC1:ksi (Ro-BatCoV GCCDC1), käyttämällä pan-koronavirusten RT-PCR:ää ja seuraavan sukupolven sekvensointia. Vaikka virus muistuttaa genomin ominaisuuksiltaan Rousettus lepakon koronavirusta HKU9 (Ro-BatCoV HKU9), se on riittävän erilainen, jotta se voidaan luokitella uudeksi lajiksi kansainvälisen virustaksonomiakomitean (ICTV) määrittelemien kriteerien mukaisesti. Vielä silmiinpistävämpää oli se, että Ro-BatCoV GCCDC1 sisälsi genomin 3'-päähän integroituneen ainutlaatuisen geenin, jolla ei ole homologeja missään tunnetussa koronaviruksessa, mutta joka sekvenssi- ja fylogeneettisten analyysien mukaan on todennäköisesti peräisin lepakon ortoreoviruksen p10-geenistä. Subgenomisen mRNA:n ja solutasolla tehdyt havainnot osoittivat, että p10-geeni on toiminnallinen ja indusoi solusynnyttimien muodostumista. Siksi tässä raportoimme oletetun heterologisen perheiden välisen rekombinaatiotapahtuman yksijuosteisen, positiivisen-sense PLOS Pathogens | P1010-geenin välillä.

**Tulos**

Lepakosta peräisin oleva, oletettavasti ristikkäisperheeseen kuuluva rekombinantti koronavirus, jossa on reoviruksen geeni a11111 OPEN ACCESS

**Esimerkki 1.5799**

CD8+ T-solujen kyvyn toimia sytolyyttisinä efektoreina ja tuottaa IFN-γ:tä on osoitettu välittävän Toxoplasma gondii -bakteerin vastustuskykyä hiirimalleissa, mikä johtuu hiirten MHC-luokan I molekyylien rajoittamien peptidien tunnistamisesta. T. gondii -spesifisten HLA-B07-rajoitteisten peptidien ei kuitenkaan osoitettu suojaavan T. gondiita vastaan. Hiljattain kaksi T gondii-spesifistä HLA-B\*0702-rajoitteista T-soluepitooppia, GRA7 20-28 (LPQFATAAT) ja GRA3 27-35 (VPFVVFLVA), sitoutuivat voimakkaasti HLA-B\*0702:een ja saivat aikaan IFN-γ:n muodostumisen seropositiivisten HLA-B\*0702-henkilöiden PBMC:stä. Näitä peptidejä arvioitiin sen määrittämiseksi, voivatko ne saada aikaan IFN-γ:n HLA-B\*0702-transgeenisten hiirten pernasoluissa, kun niitä annettiin yhdessä adjuvanttien kanssa, ja voivatko ne suojata myöhemmältä haasteelta. Peptidispesifiset IFN-γ:tä tuottavat T-solut tunnistettiin ELISPOT- ja proliferaatiomäärityksillä, joissa käytettiin HLA-transgeenisten hiirten pernan T-lymfosyyttejä. Kun HLA-B\*0702-hiiret immunisoitiin yhdellä tunnistetuista epitoopeista, GRA7 20-28:lla yhdessä universaalin CD4+ T-soluepitoopin (PADRE) ja adjuvanttien (CD4+ T-soluadjuvantti, GLA-SE, ja TLR2-stimuloiva Pam 2 Cys CD8+ T-soluille) kanssa, tämä immunisaatio sai CD8+ T-solut tuottamaan IFN-γ:tä ja suojasi hiiriä suurelta loistartunnalta, kun ne haastettiin T gondii:lla. Tämä työ osoittaa bioinformatiikan toteutettavuuden, jota seuraa HLA-sitoutumiseen perustuva empiirinen lähestymistapa tämän biologisen aktiivisuuden testaamiseksi suojaavien HLA-B\*0702-rajoitteisten T gondii -peptidien ja adjuvanttien tunnistamiseksi, jotka saavat aikaan suojaavan immuunivasteen HLA-B\*0702-hiirissä.

**Tulos**

Toxoplasma gondii HLA-B\*0702 -rajoitettu GRA7 20-28 -peptidi, johon on liitetty adjuvantteja ja universaali auttaja-T-solujen epitooppi, saa aikaan IFN-γ:tä tuottavia CD8+-T-soluja ja vähentää loistaakkaa HLA-B\*0702-hiirissä 1 NIH Public Access

**Esimerkki 1.5800**

A B S T R A K T Nanohiukkasen (NP) ja proteiinin kompleksit osoittavat NP:n "oikean identiteetin" biologisissa väliaineissa. Siksi proteiinin ja NP:n vuorovaikutuksia olisi tutkittava tarkoin, jotta voitaisiin ymmärtää ja muokata NP:iden luonnetta lääketieteellisissä sovelluksissa. Tässä katsauksessa keskitytään pääasiassa fysikaalis-kemiallisiin parametreihin, kuten NP:iden ulottuvuuteen, pintakemiaan, morfologiaan ja pH:n vaikutukseen proteiinikoronan muodostumiseen ja adsorboituneiden proteiinien konformaatiomuutoksiin erilaisilla tekniikoilla. Lisäksi käsitellään proteiinikoronan vaikutusta NP:iden kolloidiseen stabiilisuuteen. Proteiinien hallitsematon kiinnittyminen NP:hen voi aiheuttaa ei-toivottuja vaikutuksia, kuten proteiinien denaturoitumista ja aggregoitumista. Sitä vastoin proteiinien hallittu adsorptio optimaalisen pitoisuuden, koon, pH:n ja NP:iden pintamodifikaation avulla voi johtaa NP:iden mahdolliseen käyttöön terapeuttisina aineina erityisesti amyloidifibrillien hajottamisessa. Lisäksi keskustellaan NP-proteiinikoronan vaikutuksesta sytotoksisuuden vähentämiseen ja kliinisistä vaikutuksista, kuten lääkkeiden toimittamisesta, syöpähoidosta, kuvantamisesta ja diagnosoinnista. NP-proteiinikoronan muodostumista koskevat validoidut korrelatiiviset fysikaalis-kemialliset parametrit johdetaan usein NP:iden proteiinikoronan sormenjäljistä, jotka ovat pätevämpiä kuin pelkästään NP:n ominaisuuksien perusteella saadut parametrit. Tämä katsaus voi tarjota hyödyllistä tietoa NP:iden tehosta ja haittavaikutuksista, jotta voidaan ennustaa niiden käyttäytymistä in vivo.

**Tulos**

Proteiinikoronaa, aggregaatiota ja disaggregoitumista koskeva terveysongelma.

**Esimerkki 1.5801**

Neuromyelitis optica (NMO) on tulehduksellinen sairaus, jolle on ominaista toistuvat näköhermotulehdus- ja myeliittikohtaukset. On yleisesti hyväksytty, että akvaporin 4 -vesikanavaproteiinia vastaan muodostuvilla autovasta-aineilla on patogeeninen rooli neuromyeliitti opticassa. Olemme hiljattain raportoineet, että plasmablastit lisääntyvät perifeerisessä veressä tämän autoimmuunisairauden yhteydessä ja kykenevät tuottamaan autovasta-aineita akvaporiini 4:ää vastaan. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että CD138 + HLA-DR + plasmablastit, IgG:tä tuottavien solujen alaryhmä, lisääntyvät perifeerisessä veressä ja rikastuvat aivo-selkäydinnesteen lymfosyyttien joukkoon neuromyelitis optican uusiutumisen aikana. Erityisesti nämä CD138 + HLA-DR + plasmablastit yliekspressoivat CXCR3:a, jonka ligandeja esiintyy aivo-selkäydinnesteessä neuromyelitis optican uusiutumisen aikana. Nämä tulokset saivat meidät arvailemaan, että akvaporin 4 -autovasta-aineita tuottavat plasmablastit saattavat kulkeutua keskushermostoon (CNS). Lisäksi suoritimme NMO:n perifeerisestä verestä ja aivoselkäydinnesteestä otettujen plasmablastien yksittäissolulajittelun ja sekvensoimme lajiteltujen plasmablastikloonien ilmentämän IgG:n raskaan ketjun komplementaarisuutta määrittävät alueet (CDR). Mutaatioiden esiintymistiheys CDR:ssä oli suuri verrattuna runkoalueisiin, mikä osoittaa, että nämä plasmablastikloonit edustavat itukeskuksen jälkeistä B-solulinjaa. Edellisten tulosten mukaisesti perifeerisestä verestä peräisin olevilla plasmablastiklooneilla oli samat CDR-sekvenssit kuin CSF:stä peräisin olevilla klooneilla. Nämä tulokset osoittavat, että IgG:tä tuottavat plasmablastit, joita auttaja-T-solut ohjaavat, voivat siirtyä perifeerisestä verestä ensisijaisesti aivoselkäydinnesteeseen. Koska vaeltavat plasmablastit voivat olla osallisina NMO:n tulehduspatologiassa, B-solujen osajoukko ja niiden vaellus voivat olla houkutteleva terapeuttinen kohde.

**Tulos**

Plasmablastit IgG:tä tuottavina soluina neuromyelitis optican patogeneesissä.

**Esimerkki 1.5802**

Taudinpurkausten aikana kerätyt tiedot ovat olennaisen tärkeitä, jotta voidaan ymmärtää paremmin tartuntatautien leviämistä ja suunnitella tehokkaita torjuntastrategioita. Tällaisten tietojen analysointi on kuitenkin haastavaa, koska taudinpurkauksessa tyypillisesti havaitaan riippuvuutta havaintojen välillä ja koska tietoja puuttuu. Tässä asiakirjassa käsitellään strategioita, joilla voidaan ratkaista joitakin taudinpurkaustietojen analysointiin liittyviä haasteita. Esitämme suhteellisen yleisen tilastollisen mallin tartuntariskitekijöiden estimoimiseksi ja keskustelemme algoritmeista, joilla estimoidaan sen parametreja puuttuvien tietojen eri tasoilla. Tarkastelemme suhteellisen suurten tietokokonaisuuksien laskenta-ajan ongelmaa ja osoitamme, miten sitä voidaan lyhentää käyttämällä asianmukaisesti diskretointia, riittäviä tilastoja ja joitakin yksinkertaisia oletuksia taudin luonnollisesta historiasta. Käsittelemme myös lähestymistapoja, joilla parametrinen mallin sovitus ja puiden rekonstruktiomenetelmät voidaan integroida johdonmukaisiin tilastollisiin analyyseihin. Menetelmiä testataan sekä todellisilla että simuloiduilla tietokokonaisuuksilla, jotka koskevat suuria taudinpurkauksia strukturoiduissa populaatioissa.

**Tulos**

Menetelmät, joiden avulla voidaan päätellä tartuntariskitekijöitä monimutkaisista taudinpurkaustiedoista.

**Esimerkki 1.5803**

Taustaa: Seuranta: Reaaliaikaisessa seurannassa epänormaalien tautimallien havaitseminen perustuu havaittujen mallien ja historiatietojen mallien ennustamien mallien väliseen eroon. Epidemioiden havaitsemisstrategioiden hyödyllisyys riippuu niiden spesifisyydestä; väärien hälytysten määrä vaikuttaa hälytysten tulkintaan. Arvioimme viiden perinteisen mallin spesifisyyttä: autoregressiivinen, Serfling-malli, trimmattu kausimalli, wavelet-pohjainen ja yleistetty lineaarinen malli. Sovellamme kutakin näistä malleista 12 vuoden aikana tehtyihin hengitystieinfektio-oireyhtymien päivystyskäynteihin lastensairaalassa ja havaitsemme, että viiden mallin spesifisyys oli lähes aina epäjatkuva viikonpäivän, kuukauden ja tutkimusvuoden funktio (p < 0,05). Kehitämme odotusvarianssimalliksi kutsutun, yleistettyyn additiiviseen mallinnukseen perustuvan taudinpurkauksen havaitsemismenetelmän, jolla saavutetaan vakio spesifisyys ottamalla huomioon paitsi käyntien odotettu määrä myös käyntien lukumäärän varianssi. Odotusvarianssimallilla saavutetaan vakio spesifisyys kaikilla kolmella aika-asteikolla sekä aikaisempi havaitseminen ja parempi herkkyys verrattuna perinteisiin menetelmiin useimmissa olosuhteissa. Käyntimallien varianssin mallintaminen mahdollistaa reaaliaikaisen havaitsemisen tunnetulla, tasaisella spesifisyydellä kaikkina aikoina. Kun spesifisyys on vakio, kansanterveysalan ammattilaiset voivat paremmin tulkita hälytyksiä ja arvioida paremmin valvontajärjestelmien kustannustehokkuutta.

**Tulos**

BMC Medical Informatics and Decision Making Automatisoitu reaaliaikainen vakiokohtainen valvonta tautipesäkkeitä varten.

**Esimerkki 1.5804**

Mesenkymaaliset kantasolut (MSC) fuusioituvat spontaanisti somaattisten solujen kanssa in vivo, vaikkakin harvoin, ja fuusiotuotteet kykenevät kudosspesifiseen toimintaan (kypsä ominaisuus) tai proliferaatioon (epäkypsä ominaisuus) mikroympäristöstä riippuen. Se, että kantasoluja voidaan ohjelmoida tai somaattisia soluja uudelleenohjelmoida tällä tavoin, viittaa siihen, että kantasolujen fuusio on lupaava terapeuttinen lähestymistapa vaurioituneiden kudosten korjaamiseen, erityisesti sellaisten kudosten, kuten sydänlihaksen, jotka eivät helposti kykene toiminnalliseen uudistumiseen. Yritimme lisätä kantasolufuusion taajuutta ja siten lisätä sydänkudoksen korjaamispotentiaalia, kun ilmaisimme vesikulaarisen stomatiittiviruksen fusogeeniä (VSV-G) ihmisen MSC:ssä. Havaitsimme, että VSV-G:tä ilmentävät MSC:t (vMSC:t) fuusioituivat kardiomyosyyttien (CM:t) kanssa, ja nämä fuusiotuotteet omaksuivat CM:n kaltaisen fenotyypin ja morfologian in vitro. In vivo hiiren vaurioituneeseen sydänlihakseen kollageenilaastarin avulla toimitetut vMSC:t pystyivät kotiutumaan sydänlihakseen ja fuusioitumaan sydänlihaksen infarktin ja peri-infarktin alueen soluihin. Tämä tutkimus tarjoaa perustan kantasolujen ja CM-solujen fuusion biologisten vaikutusten tutkimiselle in vivo ja havainnollistaa, miten virusten fuusioproteiinit voisivat paremmin mahdollistaa tällaiset tutkimukset.

**Tulos**

VSV-G:n avulla tapahtuva mesenkymaalisten kantasolujen ja kardiomyosyyttien yhdistäminen helpottaa kantasolujen ohjelmointia.

**Esimerkki 1.5805**

HIV-fuusion estäjän, enfuvirtidin (T20), kliininen käyttö oli rajallista lähinnä sen lyhyen puoliintumisajan vuoksi. Suunnittelimme ja syntetisoimme tässä kaksi PEGyloitua C34-peptidiä, PEG2kC34 ja PEG5kC34, joiden PEG-ketjun pituus on 2 ja 5 kDa, ja arvioimme niiden HIV-1-vastaista aktiivisuutta ja vaikutusmekanismeja. Havaitsimme, että nämä kaksi PEGyloitua peptidiä pystyivät sitoutumaan HIV-1-peptidiin N36 muodostaen korkean affiniteetin komplekseja, joilla oli korkea α-heliciteetti. Peptidit PEG2kC34 ja PEG5kC34 estivät tehokkaasti HIV-1 Env:n välittämää solu-solufuusiota, ja 50 prosentin eston tehollinen pitoisuus (EC 50 ) oli noin 36 nM. Ne estivät myös laboratorioon mukautetun HIV-1-kannan NL4-3 infektion, jonka EC 50 oli noin 4-5 nM, ja 47:ää Kiinassa kiertävää kliinistä HIV-1-isolaattia vastaan, jolloin PEG2kC34:n ja PEG5kC34:n keskimääräiset EC 50:t olivat noin 26 nM ja 32 nM. PEG2kC34:n ja PEG5kC34:n puoliintumisaika plasmassa (t 1/2 ) oli 2,6 tuntia ja 5,1 tuntia, ja pEGyloidun C34:n t 1/2 oli noin 2,4-kertainen ja 4,6-kertainen pidempi kuin C34:n (~1,1 h). Nämä havainnot viittaavat siihen, että PEGyloitua C34:ää, jolla on laaja-alainen HIV-1:n vastainen aktiivisuus ja pidennetty puoliintumisaika, voidaan kehittää edelleen peptidifuusion estäjään perustuvana pitkävaikutteisena HIV:n vastaiseen lääkkeenä kliiniseen käyttöön HIV-infektoituneiden potilaiden hoitamiseksi, jotka eivät ole vastanneet nykyisiin antiretroviraalisiin lääkkeisiin.

**Tulos**

Pitkävaikutteiset HIV-1-fuusiota estävät peptidit ja niiden vaikutusmekanismit

**Esimerkki 1.5806**

Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on erittäin kuolemaan johtava tauti, jonka aiheuttaa virulentti kissojen koronavirus koti- ja luonnonvaraisissa kissoissa. Olemme aiemmin raportoineet voimakkaiden koronaviruksen 3C:n kaltaisten proteaasin (3CLpro) estäjien synteesistä ja proteaasin estäjän GC376:n tehosta asiakkaiden omistamilla kissoilla, joilla on FIP. Tässä tutkimuksessa selvitimme kissojen koronaviruksen 3CLpro:n aminohappomuutosten vaikutusta kissapotilaalta, joka sai pitkäkestoista viruslääkehoitoa. Tuotimme rekombinantti-3CLpro:ta, joka sisälsi tunnistettuja aminohappomuutoksia (N25S, A252S tai K260 N), ja määrittelimme niiden herkkyyden proteaasinestäjille fluoresenssi-resonanssienergiansiirtomäärityksessä. Määritys osoitti, että N25S 3CLpro:ssa aiheuttaa pienen muutoksen (jopa 1,68-kertaisen lisäyksen 50 %:n inhiboivaan pitoisuuteen) herkkyydessä GC376:lle, mutta muut aminohappomuutokset eivät vaikuta herkkyyteen. Aminohappomuutoksia sisältävän 3CLpro:n mallintaminen tehtiin näiden havaintojen rakenteellisen perustan selvittämiseksi. Tämän tutkimuksen tulokset voivat selittää sen, että potilailla ei havaittu kliinistä resistenssiä pitkäaikaiselle viruslääkehoidolle.

**Tulos**

Proteaasinestäjällä hoidetun kissan, jolla oli kissan tarttuva vatsakalvotulehdus, kissan coronaviruksen 3C:n kaltaisen proteaasin aminohapposubstituutioiden karakterisointi.

**Esimerkki 1.5807**

Arenavirukset ovat kirjekuorellisten RNA-virusten perhe, jotka aiheuttavat vakavia tauteja ihmisille. Arenaviruksen elinkaaren ensimmäinen vaihe on viruspartikkelien kiinnittyminen isäntäsoluihin. Viruksen kiinnittymistä soluun voidaan mitata käyttämällä biotiinilla, radioaktiivisilla isotoopeilla tai fluoresoivilla väriaineilla leimattuja virioneja, mutta nämä lähestymistavat edellyttävät yleensä suuria infektiokertoimia (MOI), jotta sitoutunut virus voidaan havaita. Kuvaamme kvantitatiivisen (q)RT-PCR-pohjaisen määrityksen, jolla mitataan Juninin viruskannan Candid 1 kiinnittymistä virioniin pakatun viruksen genomisen RNA:n kvantifioinnin avulla. Tällä määrityksellä on useita etuja, kuten äärimmäinen herkkyys ja kyky mitata kiinnittymistä suurella MOI:n dynaamisella alueella ilman, että syötettävää virusta tarvitsee puhdistaa tai merkitä. Tärkeää on, että tämä lähestymistapa voidaan helposti räätälöidä käytettäväksi muiden virusten kanssa käyttämällä virusspesifisiä qRT-PCR-reagensseja. Lisäksi tätä määritystä voidaan muuttaa siten, että se mahdollistaa hiukkasten endosytoosin ja genomin irtoamisen mittaamisen. Yhteenvetona voidaan todeta, että kuvaamme yksinkertaisen mutta vankan määrityksen, jolla voidaan mitata erittäin herkästi arenavirusten kiinnittymistä soluihin. Tämän artikkelin video-osio on nähtävissä osoitteessa http://www.jove.com/video/53682/ 15, 23 . Tässä kuvatulla qRT-PCR-pohjaisella määrityksellä voidaan havaita kiinnittymistapahtumat käyttämällä vain 20 plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) virusta, mikä vastaa 0,0004:n MOI:tä 48-kuoppalevyllä. Näin ollen määrityksen voimakas herkkyys ei edellytä korkeaa MOI-arvoa eikä viruksen merkitsemistä tai konsentrointia. Lisäksi määritys voidaan i) mukauttaa virionien endosytoosin mittaamiseen Journal of Visualized Experiments Journal of Visualized Experiments

**Tulos**

Erittäin herkkä määritys Arenavirus-soluun kiinnittymisen mittaamiseksi

**Esimerkki 1.5808**

Huolimatta huomattavasta edistyksestä tutkimuksessa ja hoidossa, tulehduksen ja sydän- ja verisuonitautien (CV) välinen tarkka suhde on edelleen puutteellisesti ymmärretty. Siksi monien sydän- ja verisuonitautien alkamisen, etenemisen ja pahenemisen taustalla olevien immunoinflammatoristen prosessien ymmärtäminen on ensiarvoisen tärkeää. Synnynnäinen immuunijärjestelmä on peräisin muinaisista ajoista, ja se on hyvin säilynyt eri lajeissa. Se aktivoituu vastauksena patogeeneihin tai kudosvaurioon. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että muuttunut ionitasapaino ja haitallisten kaasumaisten välittäjäaineiden tuotanto liittyvät immuuni- ja tulehdusreaktioihin, joissa ionikanavien ilmentyminen ja toiminta on muuttunut. Todennäköisiä ehdokkaita tähän ovat muun muassa transienttireseptoripotentiaalikanavat (TRP-kanavat), jotka toimivat monimodaalisina antureina ja telineproteiineina, jotka osallistuvat moniin fysiologisiin ja patologisiin prosesseihin. Tässä katsauksessa keskitymme ensin TRP-kanavan merkitykseen sekä eksogeenisiin että endogeenisiin tekijöihin, jotka liittyvät synnynnäiseen immuunivasteeseen, ja transkriptiotekijöihin, jotka liittyvät jatkuvaan tulehdustilaan. Lisäksi käsitellään inflammasomin kehittyvää roolia synnynnäisen immuniteetin säätelyssä ja sen mahdollista yhteyttä TRP-kanaviin. Toiseksi keskustelemme TRP-kanavien yhteydestä tulehduksellisiin sydän- ja verisuonisairauksiin tulehduksen näkökulmasta yleisessä merkityksessä, joka ei rajoitu synnynnäiseen immuniteettiin. Nämä tiedot voivat tarjota uusia näkemyksiä erilaisten tulehduksellisten sydän- ja verisuonitautien patogeneesistä ja niiden uusista terapeuttisista strategioista.

**Tulos**

BTRP-tulehdus^suhde sydän- ja verisuonijärjestelmässä

**Esimerkki 1.5809**

Groves, D.J., Clayton, J. ja Morris, B.A., 1988. Nautaeläinten monoklonaalinen vasta-aine estronille/estradiolille, joka on valmistettu (hiiri X nauta) X nauta -lajien välisellä fuusiolla. Vet. Immunol. Immunopathol., Heterohybridooma tuotettiin fuusioimalla herkistettyjä perifeerisen veren lymfosyyttejä (PBL) aiemmin johdetun heteromyelooman kanssa, joka oli tuotettu fuusioimalla naudan PBL:t ja hiiren myeloomasolut. Herkistetyt naudan PBL:t kerättiin härästä, joka oli immunisoitu estradioli-ovalbumiinikonjugaatilla. Fuusion tuloksena syntyneet solulinjat seulottiin naudan vasta-aineiden tuottamiseksi estradiolia vastaan. Eristettiin vakaa heterohybridooma, joka eritti naudan IgG1:tä estronia/estradiolia vastaan. Herkistettyjen PBL:ien käyttö yhdessä heteromyelooman fuusiokumppaneiden kanssa on osoittautunut luotettavaksi ja yksinkertaiseksi tavaksi tuottaa monoklonaalisia vasta-aineita spesifisiä hapteeneita vastaan.

**Tulos**

Naudan monoklonaalinen vasta-aine estronille/estradioliinille, joka on valmistettu (hiiri X nauta) X nauta -lajifuusion avulla.

**Esimerkki 1.5810**

Borrelia burgdorferi -antigeeni VlsE1 (rVlsE1), IgG-vasteet synteettiselle peptidille, joka on homologinen VlsE:n konservoidulle sisäiselle sekvenssille (C6), ja IgM-vasteet synteettiselle peptidille, joka sisältää B. burgdorferi -bakteerin ulkopinnan proteiini C:n C-terminaalisen 10 aminohappojäännöksen (pepC10), arvioitiin kineettisellä entsyymiin sidotulla immunomäärityksellä. Kokonaisherkkyys rVlsE1:n tai C6:n IgG-vasta-aineen havaitsemisessa 99 prosentin spesifisyydellä borrelioosin eri ilmenemismuodoista kärsivien potilaiden näytteistä vastasi kaksitasoisen testauksen herkkyyttä. Kun tietoja tarkasteltiin rinnakkain, kaksi yhdistelmää (IgG-vasteet joko rVlsE1:lle tai C6:lle rinnakkain IgM-vasteiden kanssa pepC10:lle) säilyttivät korkean spesifisyyden (98 %) ja olivat huomattavasti herkempiä kuin kaksitasoinen analyysi B. burgdorferi -vasta-aineiden havaitsemisessa potilailla, joilla oli akuutti migrans-erythema. Lymen taudin myöhemmissä vaiheissa rinnakkaisten testien ja kaksitasoisen testauksen herkkyys oli korkea ja tilastollisesti vastaava.

**Tulos**

Lymen taudin serodiagnostiikka kineettisellä entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä, jossa käytetään Borrelia burgdorferi -bakteerin rekombinantti VlsE1- tai peptidiantigeenejä, verrattuna kokosolulysaatteja käyttävään 2-portaiseen testaukseen.

**Esimerkki 1.5811**

Taustaa: Rousettus aegyptiacus, joka on Afrikassa ja Lähi-idässä tavattava hedelmälepakko, on äskettäin tunnistettu Marburg-viruksen luonnolliseksi isännäksi. Marburg-virus on Ebola-viruksen kanssa Filoviridae-heimoon kuuluva virus, joka aiheuttaa ihmisille ja kädellisille vakavan verenvuotokuumeen, mutta jolla ei ole juurikaan tai ei lainkaan patologisia seurauksia lepakoissa. Viruksen patogeneesin arvioinnissa ja uusien terapia- ja ennaltaehkäisymenetelmien kehittämisessä on tärkeää ymmärtää isännän ja taudinaiheuttajan vuorovaikutussuhteita reservoari-isäntälajeissa ja sitä, miten ne eroavat isännistä, jotka sairastavat vakavia tauteja. Tulokset: Immunologisiin tutkimuksiin tarvittavien isäntäkohtaisten reagenssien puute haittaa edistymistä lepakkoisäntävasteiden tutkimisessa virusinfektioon. Reagenssien suunnittelun perustan luomiseksi sekvensoimme, kokosimme ja annotoimme R. aegyptiacus -lajin transkriptomin. Suoritimme de novo -transkriptomikokoonpanon käyttäen syvää RNA-sekvensointitietoa 11 eri kudoksesta, jotka olivat peräisin yhdestä uros- ja yhdestä naaraslepakosta. Havaitsimme suurta samankaltaisuutta tämän transkriptomin ja muista lepakkolajeista saatavilla olevien transkriptomien välillä. Geeniekspressioanalyysi osoitti ekspressioprofiilien klusteroitumisen kudoksittain, ja havaitsimme myös kudosspesifisten geenioontologisten termien rikastumisen. Lisäksi tunnistimme ja validoimme kokeellisesti sellaisten uusien koodaavien transkriptien ilmentymisen, jotka voivat olla lajispesifisiä. Päätelmät: Luonnehdimme kattavasti R. aegyptiacus -lajin transkriptomia de novo. Tämä transkriptomi on tärkeä resurssi lepakoiden immunologian, fysiologian, tautipatogeneesin ja virusten leviämisen ymmärtämisessä. Lepakot (järjestys: Chiroptera) muodostavat runsaan ja monimuotoisen nisäkäslinjan, joka käsittää noin 20 prosenttia nisäkkäiden kaikesta tunnetusta monimuotoisuudesta [1]. Lepakot ovat kehittyneet erillään muista nisäkkäistä yli 50 miljoonan vuoden ajan [2], ja ne on jaettu kahteen suureen alaluokkaan: Yinpterochiroptera (megachiroptera) ja Yangochiroptera (microchiroptera). Yinpterochiroptera käsittää Pteropodidae-suvun ja Rousettes-suvut.

**Tulos**

De novo transkriptomin rekonstruktio ja annotaatio egyptiläisen rousettilepakon osalta

**Esimerkki 1.5812**

Vuoden 2019 koronavirtataudin (COVID-19) maailmanlaajuinen leviäminen on ylivoimainen ongelma monille terveydenhuoltojärjestelmille. Tämän vuoksi epidemiologisia malleja käytetään tiedottamaan politiikasta, miten tähän pandemiaan voidaan tehokkaasti puuttua. Huomaamme, että suurin osa nykyisistä malleista ei ota huomioon eroja yksilöiden välisten vuorovaikutusten määrässä (eli taustalla olevassa ihmisten välisessä vuorovaikutusverkostossa). Verkkotieteen avulla osoitamme, miten tätä vuorovaikutusverkostoa voidaan käyttää viruksen leviämisen ennustamiseen ja politiikkatoimien tiedottamiseen onnistuneimmista lieventämis- ja torjuntastrategioista. Vaikka tuloksiamme voidaan soveltaa tautien mallintamiseen yleensä, ne korostavat, miten verkostotiede voi parantaa nykyisten COVID-19-epidemiologisten mallien ennustuskykyä. Tarjoamme kommentoidun lähdekoodin kaikille analyyseillemme, jotta ne voidaan helposti integroida nykyisiin ja tuleviin epidemiologisiin malleihin.

**Tulos**

Verkostotieteen käyttö strategioiden ehdottamiseen pandemioiden tehokkaaksi torjumiseksi: Esimerkki COVID-19

**Esimerkki 1.5813**

Korkeapatogeenisella lintuinfluenssaviruksella (HPAI) H5N1-kannalla on ollut suoria ja epäsuoria taloudellisia vaikutuksia, jotka johtuvat suorasta kuolleisuudesta ja torjuntaohjelmista yli 50 maassa, jotka ovat ilmoittaneet siipikarjatautitapauksista. HPAI H5N1 on nyt raportoitu laajimmalle levinneeksi ja kalleimmaksi zoonoosiksi, ja se on edelleen maailmanlaajuinen terveysuhka. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, voidaanko HACCP-arviointeja (Hazard Analysis of Critical Control Points) käyttää nopean reagoinnin kehyksen tarjoamiseen uusiin tartuntatautipesäkkeisiin. Tässä uudessa lähestymistavassa sovelletaan tieteellistä prosessia, jota käytetään laajalti elintarviketuotantojärjestelmissä, arvioitaessa riskejä, jotka liittyvät tiettyyn uuteen terveysuhkaan tunnetussa zoonoosien kriisipesäkkeessä. Teimme HACCP-arvioinnin HPAI-virusten varalta Vietnamin kotimaisessa siipikarjakaupassa ja suhteutimme havaintomme olemassa olevaan kirjallisuuteen. HACCP-arvioinnissa siipikarjaparvien eristäminen, kuljetus, teurastus, valmistaminen ja kulutus todettiin kriittisiksi valvontapisteiksi Vietnamin kotimaisessa siipikarjakaupassa. Tässä HACCP-arvioinnissa esiin tuotujen ennaltaehkäisevien toimenpiteiden käyttöönotto vähentäisi HPAI-virusten aiheuttamia riskejä ja kansantalouteen kohdistuvia paineita. Päätelmämme on, että tämä HACCP-arviointi tarjoaa vakuuttavia todisteita siitä, että HACCP-analyysit voivat tulevaisuudessa auttaa nopean reagoinnin käynnistämisessä uusiin tartuntatauteihin.

**Tulos**

Kriittisten valvontapisteiden vaara-analyysi ja arviointi välineenä uusien tartuntatautien puhkeamisiin reagoimiseksi.

**Esimerkki 1.5814**

Vaikka suun kautta annettavan takrolimuusin annostelun toteutettavuudesta jejunostomian yhteydessä on jo raportoitu, vain harvoja tutkimuksia, joissa seurataan takrolimuusin läpilyöntitasoja veressä joko jejunostomian sulkemisen aikana tai sen jälkeen, on analysoitu yksityiskohtaisesti. Raportoimme kokemuksestamme 34-vuotiaasta potilaasta, jolle tehtiin maksansiirto ja jolle tehtiin proksimaalinen jejunostomia muutamaa päivää ennen toista siirtoa. Hän sai takrolimuusia pääasiassa suun kautta ja harvemmin jejunostomian kautta. Tämän artikkelin tarkoituksena on keskustella tästä antostrategiasta ja siitä, olisiko jokin muu menetelmä voinut olla sopivampi. Tässä tapausselostuksessa korostetaan, että jejunostomian aikana takrolimuusin annokset, joita tarvittiin pitämään läpimurtopitoisuudet terapeuttisella alueella, olivat neljä kertaa suuremmat kuin jejunostomian sulkemisen jälkeen annetut annokset. Havaitsimme annosnormalisoitujen läpikulkupitoisuuksien (DNTC) arvojen nousevan, kun takrolimuusia annettiin neljän peräkkäisen päivän ajan jejunostomian kautta verrattuna suun kautta annosteluun, mikä osoittaa, että takrolimuusin suhteellinen biologinen hyötyosuus kasvoi. Lisäksi kun palattiin suun kautta annosteluun, seuraava DNTC-arvo puolittui, mikä osoittaa takrolimuusin biologisen hyötyosuuden pienenemistä. Näin ollen tällaisessa tapauksessa jejunostomian kautta tapahtuva anto voisi olla tarkoituksenmukaisempaa.

**Tulos**

Takrolimuusin läpilyöntitasot ennen jejunostomiaa, sen aikana ja sen jälkeen maksansiirtopotilaalla: Takrolimuusin läpilyöntitasot ja jejunostomia e127

**Esimerkki 1.5815**

Tarkoitus: Naudan rotavirus ja naudan koronavirus ovat vastasyntyneiden vasikoiden ja joidenkin muiden lajien, kuten sikojen ja lampaiden, ripulin tärkeimmät aiheuttajat. Rotaviruksen VP8-alayksikkö on tärkein viruksen infektiivisyyden ja neutraloinnin määräävä tekijä. Koronaviruksen piikkiglykoproteiini on vastuussa neutraloivan vasta-ainevasteen induktiosta. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa käytettiin useita ennustusohjelmia B- ja T-solujen epitooppien, sekundaaristen ja tertiääristen rakenteiden, antigeenisyyden kyvyn ja entsymaattisten hajoamispaikkojen ennustamiseksi. Lopuksi suunniteltiin kimeerinen antigeeni laskennallisia tekniikoita käyttäen. Kimeerinen VP8-S2-antigeeni rakennettiin. Se kloonattiin ja subkloonattiin pGH- ja pET32a(+)-ekspressiovektoriin. Rekombinantti pET32a(+)-VP8-S2-vektori siirrettiin E.oli BL21CodonPlus (DE3) -entsyymi-isännäksi. Rekombinantti VP8-S2-proteiini puhdistettiin Ni-NTA-kromatografiakolonnilla. Pesäkkeen PCR:n, entsyymin pilkkomisen ja sekvensoinnin tulokset osoittivat, että VP8-S2-kimeerinen antigeeni on onnistuneesti kloonattu ja subkloonattu pGH:hen ja pET32a(+):aan.Tulokset osoittivat, että E.coli pystyi ilmentämään VP8-S2-proteiinia asianmukaisesti. Tämä proteiini ekspressoitiin indusoimalla IPTG:tä 1 mM:n pitoisuudella, ja se vahvistettiin Ni-NTA-pylväässä, pisteblottausanalyysillä ja SDS-PAGE-elektroforeesilla. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että E.coli- bakteeria voidaan käyttää sopivana isäntänä rekombinantti VP8-S2-proteiinin tuottamiseen. Tämä rekombinanttiproteiini voi soveltua tutkittavaksi immunoglobuliinin, rekombinanttirokotteen ja diagnoosipakkauksen tuottamiseksi tulevissa tutkimuksissa sen jälkeen, kun se on läpäissyt biologisen aktiivisuustestin in vivo eläinmallissa tai muussa sopivassa menettelyssä.

**Tulos**

Nautojen rotaviruksen ja naudan koronaviruksen kimeerisen VP8-S2-antigeenin suunnittelu ja rakentaminen

**Esimerkki 1.5816**

Taustaa: Tuntemattoman alkuperän kuumeet ovat merkittävä tautitaakka Kaakkois-Aasiassa. Suurimmassa osassa tapauksista akuutin kuumeisen sairauden syytä ei tunnisteta. Menetelmät: Käytimme MassTag PCR:ää, multiplex-määritysalustaa, testataksemme 15 hengitystieviruksen aiheuttajaa 85 potilaasta, joilla oli selittämätön hengitystiesairaus ja jotka edustivat kuutta Kambodžassa vuosina 2009-2012 esiintynyttä tautiryhmää. Tulokset: Virus havaittiin 37 tapauksessa (44 %). Ihmisen rinovirusta, joka oli yleisimmin havaittu virus, löydettiin sekä lapsilta että aikuisilta. Lapsilla ja aikuisilla yleisimmin havaitut virukset olivat hengitystieinfektiovirus ja enterovirus 68. Sekvenssianalyysi osoitti, että enterovirus 68:n kaksi erillistä kladeja oli liikkeellä kyseisenä ajanjaksona. Päätelmät: Tämä on ensimmäinen raportti enterovirus 68:n esiintymisestä Kambodžassa, ja se lisää osaltaan tämän viruksen arvostusta tärkeänä hengitystiepatogeenina.

**Tulos**

Multiplex-PCR-analyysi selittämättömän virusperäisen hengitystieinfektion klustereista Kambodžassa.

**Esimerkki 1.5817**

(S)-1-[3-hydroksi-2-(fosfonometoksi)propyyli]-5-atsasitosiinin vahvan antiviraalisen aktiivisuuden vuoksi valmistettiin erilaisia sen sivuketjujen fluorattuja analogeja. Nimiyhdiste, (S)-1-[3-fluoro-2-(fosfonometoksi)propyyli]-5-atsasitosiini (FPMP-5-azaC) syntetisoitiin (S)-2-[(diisopropoksifosforyyli)metoksi)-3-fluoropropyyli-p-tolueenisulfonaatin ja 5-atsasitosiinin natriumsuolan kondensaatioreaktiolla, jota seurasi sopivien N 1- ja O 2 -regioisomeerien erottaminen ja esterihydrolyysi. FPMP-5-azaC:stä tehtiin myös muunnoksia sen 5,6-dihydro-5-atsasytosiinivastineeksi, aminohappofosforamidaatti-aikuislääkkeiksi ja systeemeiksi, joissa on anneloitunut viisirenkainen imidatsolirengas eli imidatso[1,2-a][1,3,5]triatsiinijohdannaiset. 1-(2-fosfonometoksi-3,3,3,3-trifluoripropyyli)-5-atsasitosiini valmistettiin 5-atsasitosiinista ja trifluorimetyylioksiraanista, jolloin muodostui 1-(3,3,3,3-trifluori-2-hydroksipropyyli)-5-atsasitosiini, joka käsiteltiin diisopropyylibromimetaanifosfonaatilla, minkä jälkeen esterit poistettiin suojauksesta. Kaikkien vastavalmistettujen yhdisteiden antiviraalista aktiivisuutta tutkittiin. FPMP-5-azaC-diisopropyyliesteri esti herpesvirusten replikaation EC 50 -arvoilla, jotka olivat noin kolme kertaa korkeammat kuin HCMV:n vastaisen referenssilääkkeen gansikloviirin EC 50 -arvot ilman sytotoksisuutta.

**Tulos**

Fluorattujen asyklisten nukleosidifosfonaattien synteesi, joissa on 5-atsasytosiinin emäsosa

**Esimerkki 1.5818**

Ulostenäytteet otettiin kissoilta, jotka asuivat usean kissan talouksissa, joissa oli endeeminen kissojen koronavirustartunta (FCoV). Kokonais-RNA uutettiin ulosteen suspensioista ja FCoV-RNA kvantifioitiin reaaliaikaisella käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiomäärityksellä (RT-PCR). Reaaliaikaisen RT-PCR:n kynnyssyklien (C T ) arvot olivat jatkuvasti korkeat, mikä viittaa siihen, että näytteet sisälsivät hyvin vähän virus-RNA:ta. Kokeissa, joissa FCoV-infektoituneista soluviljelmien supernatanteista uutettu RNA yhdistettiin ulostesuspension uuttamaan RNA:han, havaittiin kuitenkin ulosteen sisältämiä tekijöitä, jotka estivät merkittävästi käänteistä transkriptioreaktiota. Tämän vuoksi tutkittiin kolmea RNA:n uuttamismenetelmää ja tehtiin RNA:n laimennus sen selvittämiseksi, voitaisiinko ulosteen inhibiittoreiden vaikutuksia vähentää. Tuloksemme osoittavat, että QIAgen RNA mini kitin käyttäminen RNA:n uuttamiseen ja RNA-näytteiden laimentaminen auttaa vähentämään inhiboivia vaikutuksia. Koska inhiboivien vaikutusten laajuus kuitenkin vaihteli ulostenäytteiden välillä, tarkka kvantifiointi osoittautui vaikeaksi. Tästä syystä voimme päätellä, että vaikka reaaliaikainen RT-PCR on erinomainen menetelmä viruksen irtoamisen havaitsemiseksi, ulostemateriaalin FCoV-RNA:n kvantifioinnissa on otettava huomioon RT-PCR:n inhibiittoreiden mahdolliset vaikutukset. Siksi on tärkeää, että kaikki uudet määritykset ja näytteenvalmistusmenetelmät arvioidaan huolellisesti ennen niiden käyttöä kliinisessä ympäristössä.

**Tulos**

Reaaliaikaisen RT-PCR:n arviointi FCoV:n irtoamisen kvantifioimiseksi kotikissojen ulosteista.

**Esimerkki 1.5819**

Johdanto: Hengityssuojainten vääränlainen valinta ja käyttö aiheuttaa kuitenkin edelleen infektioriskin. Tarkoituksenamme oli arvioida N95- tai korkeamman suodattimen hengityssuojaimilla tapahtuvan koulutuksen vaikutuksia hengityssuojainten suojaustehokkuuteen terveydenhuollon tarjoajien keskuudessa hätäkeskuksessa (EMC). Menetelmät: Tässä satunnaistetussa ristikkäistutkimuksessa arvioitiin 23 terveydenhuollon tarjoajaa. Kvantitatiiviset soveltuvuustestit (QNFT) suoritettiin ennen koulutusta ja sen jälkeen kolmella erityyppisellä N95- tai korkeammalla suodattimella varustetulla hengityssuojaimella (kuppityyppinen, taitettava ja venttiilityyppinen). Koulutus toteutettiin luennolla, reaaliaikaisella palautteella ja sovitustarkastuksella. Ensisijainen tulos oli istuvuuskerroin, ja toissijaiset tulokset olivat yleinen istuvuuskerroin, riittävä suojausaste ja hengitysteiden suosiminen. Tulokset: Sovituskertoimet, yleinen sovituskerroin ja riittävä suojausaste olivat korkeammat koulutuksen jälkeen kuin ennen koulutusta kaikkien kolmen hengityssuojaintyypin osalta (kaikki P < .05). Normaalin hengityksen osalta istuvuuskertoimet ennen ja jälkeen koulutuksen olivat 121 (10-185) vs. 192 (161-200) kuppi-tyypin osalta, 200 (39-200) vs. 200 (200-200) taittotyypin osalta ja 85 (18-157) vs. 173 (117-200) venttiilityypin osalta. Normaalin hengityksen osalta riittävät suojausprosentit ennen ja jälkeen koulutuksen olivat 62 (0-100) vs. 100 (90-100) kuppityypin osalta, 100 (0-100) vs. 100 (100-100) taittotyypin osalta ja 19 (0-100) vs. 100 (44-100) venttiilityypin osalta (kaikki P < .05). Suosituin hengityssuojaintyyppi oli venttiilityyppi (10 henkilöä, 45,5 %). Päätelmät: Koulutus N95- tai korkeamman hengityssuojaimen käytöstä paransi hengityssuojainten suojaustehoa EMC:ssä työskentelevien terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa. Oikeiden hengityssuojainten valinta ja koulutus edistäisivät terveydenhuollon tarjoajien turvallisuutta. Lyhenteet: CDC = American Centers for Disease Control and Prevention, EMC = Emergency Medical Center, FFP = Filtering Facepiece Respirator, MERS = Middle East Respiratory Syndrome, NIOSH = National Institute for Occupational Safety and Health, OSHA = Occupational Safety and Health Administration, PPE = Personal Protective Equipment, QLFT = Qualitative Fit Test, QNFT = Quantitative Fit Test.

**Tulos**

Hätäkeskuksessa työskentelevien terveydenhuollon ammattihenkilöiden sopivuustekijöiden vertailu ennen ja jälkeen koulutuksen kolmella erityyppisellä N95- ja sitä korkeammalla suodattimella varustetulla hengityssuojaimella.

**Esimerkki 1.5820**

Tässä kokeessa arvioitiin, voisiko fenofibraatin esikäsittely lievittää akuuttia keuhkovauriota (ALI) hiirten suoliston iskemia/reperfuusiomallissa (I/R). Urospuoliset C57BL/6-hiiret jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään (n = 6): sham, suoliston I/R + ajoneuvo ja suoliston I/R + fenofibraatti. Suoliston I/R saatiin aikaan kiristämällä ylempi suoliliepeenvaltimo. Fenofibraattia (100 mg/kg) tai yhtä suuri määrä ajoneuvoa annettiin vatsansisäisesti 60 minuuttia ennen iskemiaa. Kokeen lopussa mitattiin patohistologinen pistemäärä, tulehdusvälittäjäaineet ja muut merkkiaineet. Lisäksi suoritettiin 24 tunnin eloonjäämiskoe suoliston I/R-hiirillä, joita hoidettiin fenofibraatilla tai ajoneuvolla. Päätulokset olivat odotusten mukaiset. Patohistologinen arviointi osoitti, että fenofibraatti paransi paikallista suolistovauriota ja etäällä olevaa keuhkovauriota. Fenofibraatin esikäsittely vähensi merkittävästi tulehdustekijöitä sekä suolistossa että keuhkoissa. Vastaavasti munuaisten kreatiinipitoisuudet ja maksan ALT-pitoisuudet pienenivät merkittävästi fenofibraattiryhmässä. Lisäksi seerumin systeemisen tulehdusvasteen indikaattorit lievittyivät merkittävästi fenofibraattiryhmässä. Lisäksi fenofibraatin antaminen paransi merkittävästi eloonjäämisastetta. Yhteenlaskettuna tietomme osoittivat, että fenofibraatin esikäsittely ennen iskemiaa lievitti suoliston I/R-vauriota ja ALI:tä. Akuutti keuhkovaurio (ALI) on kriittisen vakava, henkeä uhkaava tila teho-osastolla, jolle on ominaista korkea kuolleisuus, noin 40 % 1 . ALI ja sen vakavampi muoto, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, ovat usein seurausta keuhkoihin kohdistuvasta massiivisesta loukkauksesta, joka voi olla suora alveoli-infiltraatio tai systeemisen tulehdusreaktio-oireyhtymän tai useiden elinten toimintahäiriöoireyhtymien epäsuora vaikutus 2 . Tämän hengenvaarallisen sairauden tehokas hoito edellyttää ALI:n molekulaarisen patofysiologian parempaa ymmärtämistä. Suoli on tunnetusti yksi suurimmista immuunijärjestelmän esteistä ja bakteerien ja endotoksiinien lähde elimistössä 3 . Aiemmat raportit osoittavat, että suolistoelimellä on ratkaiseva rooli ALI:n kehittymisessä 4 . Mesenteriaalivaltimon iskemia, joka on yleisesti nähty kriittinen tila ohutsuolensiirron tai trauman yhteydessä, voi johtaa suoliston iskemia/reperfuusiovaurioon (I/R). Suoliston I/R-vamman aikana paikalliset bakteerit kasvavat liikaa ja siirtyvät, ruoansulatuskanavan liikkuvuus vähenee ja limakalvon läpäisevyys lisääntyy, mikä kaikki johtaa myöhemmin paikallisiin suolistovaurioihin tai etäisiin keuhkovaurioihin systeemisen tulehdusreaktio-oireyhtymän tai useiden elinten toimintahäiriöoireyhtymien aktivoitumisen kautta 5,6 . Suoliston I/R on näin ollen hyödyllinen malli epäsuoran ALI:n patofysiologisen mekanismin tutkimiseen. Fenofibraatti tunnetaan peroksisomaalisen proliferaattoriaktivoituneen reseptorin -α (PPARα ), joka on ydinreseptorien superperheen jäsen, agonistina 7 . Ydinreseptorin aktivaattorina fenofibraatti säätelee ylös- tai alaspäin geenejä, jotka osallistuvat moniin patofysiologisiin prosesseihin, kuten oksidatiiviseen stressiin, tulehdukseen ja leukosyyttien ja endoteelin vuorovaikutukseen 8, 9 . Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet fenofibraatin antioksidanttisen, anti-inflammatorisen ja anti-iskeemisen roolin I/R-vaurion lieventäjänä munuaisissa 10,11 , maksassa 12 , aivoissa 13,14 ja sydämessä 15 . Toistaiseksi ei kuitenkaan ole olemassa kirjallisuutta, jossa raportoitaisiin fenofibraatin suojaavista vaikutuksista I/R-vaurioon suolistossa. Lisäksi fenofibraatin toiminnallinen merkitys suoliston I/R:n aiheuttamassa ALI:ssa on edelleen epäselvä. Tämän vuoksi tässä kokeessa pyritään tutkimaan, parantaisiko fenofibraatin antaminen keuhkovauriota ja tulehdusta suoliston I/R-vamman mallissa. Eläimet. Urospuoliset C57BL/6-hiiret (8-10-wk-ikäiset; 20 ± 2 g) ostettiin Charles Riveriltä (Peking, Kiina). Hiiriä pidettiin lämpötilan (21 ± 2 °C) ja kosteuden (60 ± 5 %) mukaan säädetyssä huoneessa 12 tunnin valo-/pimeäjaksolla. Niitä ruokittiin tavanomaisella hiiriruualla ja vedellä ad liblitum. Kaikki kokeet suoritettiin Helsingin julistuksen mukaisesti, ja Pekingin unionin lääketieteellisen korkeakoulun sairaalan eläineettinen komitea hyväksyi ne.

**Tulos**

Fenofibraatin suojaavat vaikutukset suoliston iskemian/reperfuusion aiheuttamalta akuutilta keuhkovauriolta hiirillä AVOINNA

**Esimerkki 1.5821**

Vaikka dengueviruksen (DENV) heterotyyppinen sekundaarinen infektio liittyy vakavaan tautiin, suurin osa sekundaarisista infektioista on lieviä tai oireettomia. Vasta-aineiden välittämän suojan mekanismit tunnetaan huonosti. Vuonna 2010 Nicaraguan Managuassa tehtiin 108 DENV3-positiivista tapausta pediatriseen sairaalapohjaiseen tutkimukseen, jossa oli 61 primaarista ja 47 sekundaarista infektiota. Analysoimme DENV-spesifisiä neutralointitiittereitä (NT 50 ), IgM- ja IgG-aviditeettia ja vasta-ainetitteriä seeruminäytteistä, jotka kerättiin akuutin ja toipilasvaiheen aikana sekä 3, 6 ja 18 kuukautta tartunnan jälkeen. NT 50 -tiitterit olivat korkeimmillaan toipumisvaiheessa ja laskivat sen jälkeen. IgG-aviditeetti DENV3:lle lisääntyi merkittävästi toipilas- ja 3 kuukauden aikapisteiden välillä primaarisissa DENV-infektioissa ja akuutin ja toipilasvaiheen välillä sekundaarisissa DENV-infektioissa. Vaikka aviditeetti DENV2:lle, joka on todennäköisesti aiempi tartuttavan serotyypin serotyyppi, oli aluksi suurempi kuin aviditeetti DENV3:lle sekundaarisissa DENV-infektioissa, 3-18 kuukautta infektion jälkeen havaittiin päinvastainen suhde. Löysimme merkittäviä korrelaatioita IgM-aviditeetin ja NT 50:n välillä akuuteissa primaaritapauksissa ja IgG-aviditeetin ja NT 50:n välillä sekundaarisissa DENV-infektioissa. Yhteenvetona voidaan todeta, että IgM-vasta-aineilla on todennäköisesti merkitystä DENV-infektioiden varhaisessa hallinnassa. Ensimmäistä kertaa pitkittäisnäytteistä analysoitu IgG-seerumin aviditeetti DENV:tä kohtaan vaihtuu ajan myötä pääasiassa ristiinreagoivasta serotyypistä (serotyypeistä) nykyiseen tartunnan aiheuttavaan serotyyppiin. Lopuksi seerumin aviditeetti korreloi neutralointikyvyn kanssa.

**Tulos**

Dengue-spesifisten neutraloivien vasta-aineiden ja seerumin aviditeetin välinen korrelaatio primaarisissa ja sekundaarisissa Dengue Virus 3 -infektioissa ihmisillä.

**Esimerkki 1.5822**

Useista Lähi-idän maista peräisin olevilla potilailla on äskettäin todettu uusi betakoronavirus, johon liittyy kuolemaan johtavia hengitystie- ja munuaiskomplikaatioita. Raportoimme viruksen genomin syväsekvensoinnista suoraan potilaan ysköksenäytteestä. Suuren läpimenon sekvensoinnilla saimme aikaan huomattavan syvän genomisekvenssin kokoamisen ja osoitimme näytteessä esiintyneet vähemmistövirusvariantit. Viruksen genomin yksityiskohtainen fylogeneettinen analyysi (Englanti/ Qatar/2012) paljasti sen läheisen sukulaisuuden Vespertilionidae-heimon lepakkolajeissa kiertäviin eurooppalaisiin lepakkokoronaviruksiin. Molekyylikelloanalyysi osoitti, että tämän betakoronaviruksen kahdella ihmisellä kesäkuussa 2012 (EMC/2012) ja syyskuussa 2012 (Englanti/Qatar/2012) tapahtuneella tartunnalla on yhteinen virusetumisaika, joka on todennäköisesti huomattavasti ennen vuoden 2012 alkua, mikä viittaa siihen, että ihmisillä esiintyvä monimuotoisuus on seurausta useista zoonoottisista tapahtumista. Koronavirusten kyky tartuttaa useita lajeja ja muuttua nopeasti rekombinaation kautta on jatkuva uhka ihmisten terveydelle. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) epidemia vuosina 2003-2004, jonka aikana CoV tarttui lepakoista civet-kissoihin ja sitten ihmisiin, osoitti tämän potentiaalin (katsaus [1, 2] ). Hiljattain havaittiin, että uusi ihmisen betakoronavirus (betaCoV) liittyy ainakin 13 ihmisen infektioon, joista 7 johti kuolemaan (3-7). Yksi näistä viruksista, EMC/2012, on sekvensoitu, ja sen sekvenssin samankaltaisuus useiden lepakko-CoV:ien kanssa viittaa eläinperäisyyteen, mutta lopullista lepakkolajia ei ole vielä tunnistettu (3). Tämän viruksen genomisekvenssejä tarvitaan lisää diagnostiikan helpottamiseksi, populaatiodynamiikan seuraamiseksi, eläinperäisen lähteen tunnistamiseksi ja patogeneesimekanismien kuvaamiseksi. CoV:n RNA-genomien suuri koko (30 000 nt) ja suuri vaihtelevuus ovat haaste sekvensoinnille. Kuvaamme strategian, jonka avulla voidaan nopeasti suunnitella alukkeet, joita tarvitaan tällaisten monimuotoisten RNA-virusten käänteiseen transkriptioon ja cDNA:n monistamiseen, ja raportoimme uuden CoV:n koko genomin määrittämisestä suoraan potilaan ysköksistä seuraavan sukupolven lyhyen lukusekvensoinnin avulla. Täydelliset genomit kahdesta epidemiologisesti toisistaan riippumattomasta uudesta CoV-infektiosta, joiden välillä oli >2 kuukautta, analysoitiin, jotta saataisiin vihjeitä kahteen tärkeään kysymykseen: mitkä ovat viruksen esiasteet ja kuinka kauan virus on kiertänyt nykyisessä muodossaan? Materiaalit ja menetelmät Viisitoista betaCoV:n täydellistä genomia, joilla oli lähin homologia EMC/2012:n kanssa (GenBank-tunniste JX869059), analysoitiin kaikkien mahdollisten alukkeiden kaltaisten sekvenssien tunnistamiseksi (sulamislämpötila 58 °C-60 °C, guaniini- ja sytosiinipitoisuus 35 %-60 %), jolloin saatiin 357 198 mahdollista aluketta. JX869059 CoV:n 30 kilotavun genomi jaettiin viidentoista 2,5 kilotavun päällekkäiseen amplikoniin, ja kunkin amplikonin 5′- ja 3′- 250 bp:n alueelta valittiin kaksi tiheimmin esiintyvää sekvenssiä. Valmistettiin 3′ kartoittavien sekvenssien käänteiskomplementit, jolloin saatiin 60 alukkeen sarja 15 amplikonia varten (4 aluketta/amplikoni). Genomin ääripäitä varten lisättiin kolme uutta aluketta. Algoritmi laati myös virtuaalisen PCR-kartan alukesarjan ennustetusta sitoutumisesta ja amplikonien koosta CoV-genomiin. Kartta alukkeiden kartoituspaikoista

**Tulos**

Uuden ihmisen betakoronaviruksen koko genomin syväsekvensointi ja fylogeneettinen analyysi

**Esimerkki 1.5823**

Chikungunya-viruksen (CHIKV) sopeutuminen uuteen tartunnanlevittäjään, Aedes albopictus -hyttyseen, on merkittävä tekijä, joka on vaikuttanut sen jatkuvaan uudelleen esiintymiseen useissa laajamittaisissa niveltulehdusepidemioissa monissa osissa maailmaa vuodesta 2004 lähtien. Vaikka CHIKV:n A. albopictus -lajiin sopeutumisen alkuvaiheessa todettiin olevan kyse E1-kuoriglykoproteiinin A226V-aminohapposubstituutiosta, joka esiintyi ensimmäisen kerran vuonna 2005, CHIKV:n myöhempään evoluutioon on kiinnitetty vain vähän huomiota sen jälkeen, kun tämä adaptiivinen mutaatio valikoitui useissa maantieteellisissä paikoissa yhtenevästi. Määrittääksemme, tapahtuuko CHIKV:ssä tai muissa niveljalkaisten levittämissä viruksissa toisen vaiheen adaptiivisten mutaatioiden valikoitumista luonnossa, testasimme Intian Keralassa vuonna 2009 havaitun uuden kuoren glykoproteiinin aminohappomuutoksen vaikutusta. Tämä vaihto, E2-L210Q, lisäsi merkittävästi CHIKV:n kykyä kehittää levinnyt infektio A. albopictus -lajissa, mutta sillä ei ollut vaikutusta CHIKV:n kuntoon vaihtoehtoisessa hyttysvektorissa, A. aegypti -lajissa, tai selkärankaisten solulinjoissa. Käyttämällä E2-210Q- ja E2-210L-jäämiä ilmentäviä infektiivisiä viruksia tai viruksen kaltaisia replikonihiukkasia määritimme, että E2-L210Q vaikuttaa ensisijaisesti A. albopictus -lajin keskisuolen epiteelisolujen infektiotasolla. Lisäksi havaitsimme, että alkuperäisellä adaptiivisella substituutiolla, E1-A226V:llä, oli huomattavasti voimakkaampi vaikutus A. albopictus -lajin CHIKV-kuntoon kuin E2-L210Q:lla, mikä selittää havaitut aikaerot, jotka vaaditaan näiden mutaatioiden valikoivaan leviämiseen luonnossa. Nämä tulokset osoittavat, että jatkuva CHIKV-kierto A. albopictus -ihminen -kierrossa vuodesta 2005 lähtien on johtanut ylimääräisen, toisen vaiheen mutaation valikoitumiseen, joka voi helpottaa viruksen entistä tehokkaampaa kiertoa ja pysyvyyttä endeemisillä alueilla, mikä lisää entisestään vakavampien ja laajempien CHIK-epidemioiden riskiä.

**Tulos**

Peräkkäiset adaptiiviset mutaatiot parantavat Chikungunya-viruksen tehokasta vektorinvaihtoa ja sen epidemian leviämistä.

**Esimerkki 1.5824**

Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis -bakteerin aiheuttama Johnen tauti aiheuttaa merkittäviä taloudellisia tappioita karjankasvatusalalle. Parempia tutkimus- ja diagnoosivälineitä, joita tarvitaan tautiprosessien ymmärtämiseksi ja subkliinisen infektion tunnistamiseksi, kaivataan kipeästi. Tässä kuvataan sellaisten yksiketjuisten vasta-aineiden tuotantoa, joilla on määritelty spesifisyys M. avium subsp. paratuberculosis -bakteerin pintaproteiineille. Yksiketjuiset vasta-aineet (scFv) tuotettiin Johnen tautia sairastavista lampaista kloonaamalla raskaanketjun ja lambdan kevytketjun muuttuvat alueet ja ilmentämällä ne fuusioimalla ne filamenttisten faagien geenin III kanssa. Kahden scFv-kloonin (nimetty SurfS1.2 ja SurfS2.2) osoitettiin olevan immunoreaktiivisia M. avium subsp. paratuberculosis -bakteerin pintakohteita vastaan virtaussytometrialla, ja immunoblottaus osoitti spesifisyyttä 34 kDa:n proteinaasille herkälle determinantille. Molemmat vasta-aineet olivat ristireaktiivisia Mycobacterium avium subsp. aviumia vastaan, mutta eivät reagoineet Mycobacterium bovis tai Mycobacterium phlei -soluja vastaan, ja niiden osoitettiin kykenevän rikastamaan M. avium subsp. paratuberculosis -soluja noin 10 6 -kertaisesti, kun niitä käytettiin Mycobacterium sp. -seosviljelmien magneettihelmierotuksessa. Lisäksi SurfS1.2- ja SurfS2.2-magneettihelmierotuksella pystyttiin eristämään vain 10 3 M. avium subsp. paratuberculosis -solua lampaiden ulostenäytteistä, mikä osoittaa näiden reagenssien diagnostista potentiaalia. Lopuksi SurfS1.2:n tai SurfS2.2:n sisällyttäminen in vitro -liemiviljelyyn M. avium subsp. paratuberculosis -bakteerin kanssa osoitti, että pintasidonta-aktiivisuus ei estänyt bakteerien kasvua, vaikka pesäkkeiden paakkuuntuminen estyikin. Näitä tuloksia käsitellään sen kannalta, miten yksiketjuisia faaginäyttelyyn perustuvia monoklonaalisia vasta-aineita voitaisiin käyttää uusina diagnostisina reagensseina.

**Tulos**

Korkean affiniteetin yksiketjuisten vasta-aineiden eristäminen Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis -bakteerin pintaproteiineja vastaan Johnen tautia sairastavilta lampailta.

**Esimerkki 1.5825**

Johdanto: FUO on yleinen alkuvaiheen sairaus, joka aiheuttaa diagnostisia haasteita. Potilaan huolenaiheet: Muuten terve 54-vuotias mies oli sairastanut kolmen kuukauden ajan kohtalaista tai korkeaa kuumetta. Hänen rintakehän tietokonetomografiakuvauksissa (TT) havaittiin kahden viikon kuluessa molemminpuolisten kaula-, supraklavikulaari-, hilus- ja välikarsinan imusolmukkeiden huomattava progressiivinen suureneminen. Keuhkoputkien tähystys osoitti ilmeisen lumen stenoosin, johon liittyi turvotusta, paksua kalpeaa limakalvoa ja henkitorven ruston rakenteiden katoamista, minkä jälkeen tehtiin 18F-fluorododeoksiglukoosipositroniemissiotomografia-tietokonetomografia (18F-FDG PET/CT), jossa osoitettiin voimakas symmetrinen FDG-ulottuvuus kurkunpäässä, henkitorvi-bronkiaalipuussa sekä hilar-, välikarsina- ja kainalon imusolmukkeissa. Diagnoosi: Diagnoosi oli lopulta uusiutuva polykondriitti (RP). Toimenpiteet: Potilas sai metyyliprednisolonia 40 mg päivässä, jota vähitellen annosteltiin 4 kuukauden seurannassa. Tulokset: Potilaalla ei esiintynyt kuumeen ja imusolmukkeiden suurenemisen uusiutumista neljän kuukauden seurannassa. Oppitunnit: Vaikka pitkäaikainen kuume, johon liittyy useita lymfadenektaaseja, johtaa yleensä lymfooman diagnoosiin, bronkoskooppiset piirteet ja 18F-FDG PET/CT:stä saadut todisteet vastasivat tässä tapauksessa paljon paremmin RP:tä, mikä osoittaa RP:n järkevän erotusdiagnoosin merkityksen potilailla, joilla on epäspesifisiä piirteitä, kuten FUO ja imusolmukkeiden suureneminen. Kliinisen epäilyn korkean indeksin säilyttäminen näillä potilailla voi auttaa tunnistamaan epätavallisen RP:n ja edistää diagnoosia ja hoitoa. Tapauksessamme korostuu 18F-FDG PET/CT:n merkitys RP-diagnoosin tekemisessä tässä tilassa. Tämä raportti tarjoaa uutta tietoa tämän harvinaisen autoimmuunisairauden diagnoosivaikeuksista, ja lisätutkimuksia tarvitaan, kun tapauksia kertyy. Lyhenteet: 18F-FDG PET/CT = 18F-fluorodeoksiglukoosipositroniemissiotomografia-tietokonetomografia, FUO = tuntematonta alkuperää oleva kuume, RP = relapsoiva polykondriitti.

**Tulos**

Epätavallinen syy tuntematonta alkuperää olevaan kuumeeseen, johon liittyy laajentuneita imusolmukkeita - uusiutuva polykondriitti Tapausselostus

**Esimerkki 1.5826**

Matemaattinen mallintaminen on kehittynyt matemaattisen mallintamisen myötä yhä monimutkaisempien tietojen synteesivälineeksi, joka on nyt sekä kliinikkojen että perustutkijoiden käytettävissä. Tämän katsauksen tarkoituksena on esitellä matemaattisia työkaluja, joita käytetään yleisesti tartuntatautien mallintamiseen. Yhtälöihin perustuvien, agenttipohjaisten tai tilastollisten mallinnusmenetelmien käyttöä havainnollistetaan erilaisilla esimerkeillä, jotka liittyvät akuuttiin tulehdukseen, bakteerien dynamiikkaan, virusten dynamiikkaan ja signaalireitteihin, ja keskitytään ennemminkin isännän ja taudinaiheuttajan välisiin vuorovaikutuksiin kuin populaatiomalleihin. Keskustelemme näiden lähestymistapojen vahvuuksista ja heikkouksista ja tarjoamme tulevaisuuden näkymiä tälle nopeasti kehittyvälle alalle.

**Tulos**

DISEASE In silico -mallinnus tartuntataudeissa

**Esimerkki 1.5827**

Tavoite Esitellä suurten yleissairaaloiden sairaanhoitohenkilöstön ja aineellisten resurssien hätätilanteen hallinta, kun he kohtaavat vuoden 2019 koronavirustartunnan (COVID-19). Sairaalan sairaanhoito-osasto toteutti täysimääräisesti toiminnallisen toimivaltansa kestävän tuen kolmiportaisen portaan perustamiseksi, henkilöresurssien dynaamiseksi jakamiseksi, esiopetuksen järjestämiseksi, keskeisten työvaiheiden valvomiseksi, positiivisten kannustinmenetelmien muotoilemiseksi ja lääkinnällisten tarvikkeiden tieteelliseksi käyttöönotoksi. Tulos Näiden strategioiden avulla sairaala paransi tehokkaasti hoitotiimin selviytymiskykyä ja vaikutti myönteisesti COVID-19:n ehkäisyyn ja hoitoon. Sairaalan COVID-19:n hoitohenkilöstön ja aineellisten resurssien hätätilanteen hallinta on onnistunut. Mutta myös useita puutteita havaittiin, mikä osoitti, että sairaalan on luotava tehokas hätätilanteiden hallintajärjestelmä ja kiinnitettävä huomiota hoitotyön hätäsuunnitelmien käytäntöön selviytymisvalmiuksien parantamiseksi kansanterveydellisissä hätätilanteissa.

**Tulos**

Journal Pre-proof Emergency management of nursing human resources and supplies to respond to coronavirus disease 2019 epidemic Author statement Emergency management of nursing human resources and supplies to respond to coronavirus disease 2019 epidemic

**Esimerkki 1.5828**

Autofagia ylläpitää solujen, kudosten ja organismien homeostaasia hajottamalla. Atg-proteiinien (autofagiaan liittyvien proteiinien) monimutkainen translaation jälkeinen modulaatio lisää lisäpisteitä yhteistoimintaan muiden soluprosessien kanssa ja auttaa määrittelemään autofagian solutyyppikohtaiset säätelyt. Viimeaikaiset tiedot ovat paljastaneet autofagialle ja autofagiaan liittyville geeneille odottamattomia toimintoja, kuten aineenvaihdunnan säätelyä, kalvokuljetusta ja isännän puolustuskyvyn muokkaamista, mikä osoittaa, että edessä on uusia ulottuvuuksia, jotka eivät ole pelkkä yksinkertaistettu näkemys yksinomaan solun komponenttien vaihtoon keskittyvästä prosessista. Patricia Boya työskentelee

**Tulos**

R E V I E W Autofagian kehittyvä sääntely ja toiminnot

**Esimerkki 1.5829**

Tässä tutkimuksessa kerättiin 96 ripulitautista ja 77 ei-ripulitautista ulostenäytettä lypsävasikoista 14 maitotilalta neljästä maakunnasta, jotta voitiin tutkia naudan kobuviruksen (BKoV) molekyylien esiintyvyyttä ja genomisia ominaisuuksia Kiinassa. Tulokset osoittivat, että BKoV-positiivisten ulostenäytteiden osuus (35,42 %) oli merkittävästi suurempi kuin ei-ripuloivien ulostenäytteiden (11,69 %, p < 0,001). Mielenkiintoista oli, että 15 täydellisestä VP1-sekvenssistä tunnistettiin kolme potentiaalista uutta VP1-linjaa, ja ainutlaatuinen kolminkertainen nukleotidi-insertio, joka voi johtaa aa-insertioon, havaittiin ensimmäisen kerran tässä tutkimuksessa 11/12:ssa VP0-fragmentissa, joiden pituus oli 660 bp, verrattuna tunnettuihin BKoV:n VP0-sekvensseihin. Lisäksi onnistuttiin saamaan ensimmäinen kiinalainen BKoV-genomi ripuliperäisestä ulostenäytteestä, jonka nimi oli CHZ/CHINA. CHZ/China-kannan genomin avoin lukukehys (ORF) on 87,4-88,3-prosenttisesti identtinen nukleotidien (nt) ja 93,7-96,4-prosenttisesti identtinen aminohappojen (aa) suhteen verrattuna kolmeen tunnettuun BKoV-genomiin. Mielenkiintoista oli, että näiden genomien aa-sekvensseihin perustuva fylogeneettinen puu osoitti, että CHZ/CHINA ryhmittyi itsenäiseen haaraan, mikä viittaa siihen, että kanta saattaa edustaa uutta BKoV-kantaa. Tulokset auttavat ymmärtämään paremmin BKoV:n molekyyliominaisuuksia ja evoluutiota.

**Tulos**

Nautojen kobuviruksen molekulaarinen havaitseminen ja genomiset ominaisuudet lypsävasikoista Kiinassa.

**Esimerkki 1.5830**

N-myc-onkogeenin monistuminen liittyy mutta ei esiinny kaikissa korkean riskin neuroblastoomatapauksissa. Koska onkogeenin ilmentyminen voi usein muokata herkkyyttä onkolyyttisille viruksille, halusimme tutkia, voisiko N-myc-ekspressiotilanne määrittää korkean riskin NB:n viroterapian tehon. Osoitimme, että eksogeenisen N-myc:n induktio N-myc:tä ilmentämättömässä solulinjataustassa (TET-21N) lisäsi herkkyyttä onkolyyttiselle vesikulaariselle stomatiittivirukselle (mutantti VSVΔM51) ja lievitti tyypin I IFN:n indusoimaa antiviraalista tilaa. Solut, joissa oli basaalinen N-myc, olivat sitä vastoin vähemmän alttiita viruksen aiheuttamalle onkolyysille ja saavuttivat vankan IFN-välitteisen antiviraalisen tilan. Samat vaikutukset havaittiin myös NB-solulinjoissa, joissa oli ja joissa ei ollut N-myc-monistusta. Mikrosarray-analyysi osoitti, että N-myc:n yliekspressio TET-21N-soluissa alensi IFN-stimuloituja geenejä (ISG), joilla on tunnettuja antiviraalisia toimintoja. Lisäksi virusinfektio aiheutti merkittäviä muutoksia globaalissa geeniekspressiossa N-myc:tä yliekspressoivissa TET-21N-soluissa. Tällaiset muutokset koskivat ISG:itä, joilla on erilaisia toimintoja. Näin ollen tämä tutkimus osoitti, että N-myc:n lisäämä alttius VSVΔM51:lle liittyy ainakin sellaisten ISG:iden alasäätelyyn, joilla on antiviraalisia toimintoja, ja IFN-stimuloidun antiviraalisen tilan lieventämiseen. Tutkimuksemme viittaavat siihen, että N-myc:n monistuminen/yliekspressio voi olla hyödyllinen ennustava biomarkkeri, joka kertoo viroterapiavasteesta korkean riskin NB:ssä, jossa käytetään IFN-herkkiä onkolyyttisiä viruksia.

**Tulos**

N-Myc-ekspressio tehostaa vesicular stomatitis -viruksen onkolyyttisiä vaikutuksia ihmisen neuroblastoomasoluissa.

**Esimerkki 1.5831**

Vaikka ihmisten koronavirusinfektiot eivät yleensä aiheuta vakavia sairauksia, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän puhkeamisesta vastuussa olevan koronaviruksen tunnistaminen osoitti, että erittäin patogeeniset koronavirukset voivat päästä ihmisväestöön. Pian tämän jälkeen Hollannissa vuonna 2004 eristettiin toinen uusi ihmisen koronavirus (HCoV-NL63) seitsemän kuukauden ikäisestä hengitystieoireista kärsivästä lapsesta. Tämä virus on sittemmin tunnistettu useissa maissa, mikä viittaa sen maailmanlaajuiseen levinneisyyteen. HCoV-NL63:n on osoitettu tarttuvan pääasiassa lapsiin ja immuunipuutteisiin, joilla on joko lieviä ylähengitystieoireita (yskä, kuume ja nuha) tai vakavampia alempien hengitysteiden sairauksia, kuten bronkioliittia ja kurkkumätä, joita todettiin pääasiassa nuoremmilla lapsilla. Itse asiassa HCoV-NL63 on jopa 10 prosentissa kaikista hengitystiesairauksista aiheuttaja. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto ihmisen koronaviruksen HCoV-NL63-infektioita koskevista viimeaikaisista havainnoista, mukaan lukien eristäminen ja tunnistaminen, fylogenia ja taksonomia, genomin rakenne ja transkriptionaalinen säätely, siirtyminen ja patogeneesi sekä toteaminen ja diagnoosi.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen HCoV-NL63 ymmärtäminen

**Esimerkki 1.5832**

Tässä artikkelissa esitellään Gryphon, hybridiagenttipohjainen stokastinen mallinnus- ja simulointialusta, joka on kehitetty tartuntatautien maantieteellisen leviämisen ja interventioiden vaikutusten kuvaamiseen. Tutkimme stokastisten simulaatioiden sekä paikallista että ei-paikallista leviämisdynamiikkaa SARSin julkaistujen parametrien ja tietojen perusteella. Tulokset osoittavat, että stokastisen mallimme ennustamat tartuntojen odotetut määrät ja torjuntastrategioiden aikataulu ovat kohtuullisen hyvin sopusoinnussa aiempien tutkimusten kanssa. Nämä alustavat tulokset osoittavat, että Gryphon pystyy luonnehtimaan muita tulevia tartuntatauteja ja tunnistamaan uhanalaisia alueita etukäteen.

**Tulos**

Gryphon: Gphonon: Hybridi agenttipohjainen mallinnus- ja simulointialusta tartuntatauteja varten.

**Esimerkki 1.5833**

Taustaa: Monoklonaalisiin vasta-aineisiin perustuvalla fluoroimmunomäärityksellä hengitystievirusten osoittaminen kehitettiin laboratoriossamme 1980-luvun lopulla, ja niitä on käytetty menestyksekkäästi päivittäisessä diagnostiikassa yli seitsemän vuoden ajan. Myöhemmin kehitettiin vastaavia biotiini-EIA:ita, mutta niiden herkkyys oli epätyydyttävä. Tavoitteet: Monoklonaalisten biotiini-EIA:iden optimointi edelleen ja optimoitujen määritysten vertailu TR-FIA:iden kanssa. Tutkimusasetelma: Testimuotoa, laimennusaineita, inkubaatioaikoja ja -lämpötiloja sekä erilaisia monoklonaalisia vasta-aineita testattiin, ja lopulliset vertailut tehtiin TR-FIA:n kanssa käyttäen varastoituja nenänielun aspiraatteja. Tulokset: Biotiini-EIA:n parannukset sisälsivät neljä muutosta, jotka lisäsivät määrityksen herkkyyttä: (a) testilaimennusaine sisälsi dietyleenitriamino-pentaetikkahappoa; b) antigeeni ja biotinyloidut detektorivasta-aineet lisättiin samanaikaisesti; c) reaktioaikaa pidennettiin yhdestä tunnista 37 °C:ssa yön yli 4 °C:ssa; d) TR-FIA:ssa käytetyistä kolmestatoista monoklonaalisesta vasta-aineesta kymmenen oli optimaalisia myös Biotin-EIA:ssa, mutta parainfluenssa 1 ja 2 -määrityksissä muut monoklonaaliset vasta-aineet osoittautuivat herkemmiksi. Vertailututkimuksissa testatuista 257 alun perin positiivisesta näytteestä 192 (74,7 %) oli jälleen positiivisia ja 54 (21,0 %) negatiivisia molemmissa määrityksissä; yhdeksän näytettä oli negatiivisia TR-FIA:ssa mutta positiivisia Biotin-EIA:ssa, kun taas kaksi näytettä oli negatiivisia Biotin-EIA:ssa mutta positiivisia TR-FIA:ssa. Näiden kahden määrityksen välinen yleinen vastaavuus oli 95,7 %.

**Tulos**

Kliininen ja diagnostinen virologia Monoklonaalisen biotiiniavidiini-entsyymi-immunomäärityksen ja monoklonaalisen aikaresoluutioisen fluoroimmunomäärityksen vertailu hengitystievirusantigeenien osoittamisessa.

**Esimerkki 1.5834**

Taustaa: Näin ollen tarvitaan uusia analyysistrategioita, jotta voidaan analysoida taudin leviämismalleja ja tautien leviämisen taustatekijöitä. Vaccinia-viruksen (VACV) aiheuttamista zoonoositartunnoista raportoitiin ensimmäisen kerran Brasiliassa vuonna 1999. VACV on kehittyvä zoonoottinen ortopoksivirus, joka tartuttaa pääasiassa lypsykarjaa ja maanviljelijöitä, jotka ovat läheisessä yhteydessä tartunnan saaneisiin lehmiin. Uusia taudinaiheuttajia koskevat ennakoivat tutkimukset voisivat tuottaa kriittisiä tietoja, jotka auttaisivat kansanterveyssuunnittelussa ja taudinpurkauksiin reagoimisessa. Käytämme 87 kirjatun taudinpurkauksen sijaintia ja julkisesti saatavilla olevia bioklimaattisia tietoja, ja esittelemme yhden tällaisen lähestymistavan. Käyttämällä ekologisen kapeikkomallin (ENM) algoritmia tunnistamme ympäristöolosuhteet, joissa VACV:n taudinpurkauksia on esiintynyt, ja määrittelemme kahdessa maassa, joissa tautia on esiintynyt, muita paikkoja, jotka voivat olla alttiita tartunnalle. Lisäksi osoitamme, miten soveltuvuus virukselle reagoi eri ympäristötekijöiden eri tasoihin, ja tuomme esiin tärkeimmät tekijät, jotka vaikuttavat viruksen leviämiseen. Menetelmät: Suoritettiin kirjallisuuskatsaus ja tunnistettiin 87 molekyylisesti vahvistetun VACV-taudinpurkauksen maantieteelliset koordinaatit Brasiliassa. ENM luotiin MaxENT-ohjelmistolla yhdistämällä pääkomponenttianalyysin tulokset 19 bioclim-paikkatietokerroksesta ja 25 satunnaisesti valittua osajoukkoa 87 taudinpurkauksen alkuperäisestä luettelosta. Lopullinen ENM ennusti kaikki alueet, joilla Brasilian taudinpurkauksia esiintyi, yhden viidestä Kolumbian taudinpurkausalueesta ja tunnisti uusia alueita Brasiliassa, jotka soveltuvat tarttumiseen bioklimaattisten tekijöiden perusteella. Lisäksi tärkeimmät tekijät tartuntakelpoisuuden määrittämisessä ovat sateisimman vuosineljänneksen sademäärä, vuotuinen sademäärä, kylmimmän vuosineljänneksen keskilämpötila ja keskimääräinen vuorokausivaihteluväli. Tässä esitetyt analyysit tarjoavat keinon tutkia uuden tartuntataudin esiintymismalleja ja tunnistaa alueet, jotka mahdollisesti soveltuvat sen leviämiseen, vaikka korkealaatuisia kriittisiä tietoja on vähän. Tartuntatautien torjuntapolitiikassa ja -menetelmissä käytetään usein reaktiomallia, jossa tauteihin puututaan vasta sen jälkeen, kun niillä on ollut merkittäviä vaikutuksia ihmisten terveyteen. Tässä työssä käytetyn menetelmän avulla voidaan tunnistaa alueet, joilla tautia todennäköisesti esiintyy, ja näitä alueita voidaan käyttää kohdennettuihin toimenpiteisiin.

**Tulos**

Ekologisen markkinarajan mallintaminen Vaccinia-viruksen mahdollisen markkinarajan määrittämiseksi: tapauskohtainen tutkimus.

**Esimerkki 1.5835**

Mikrobilääkeohjelman tavoitteena on vähentää antibioottien käyttöä. Antibioottien käytön säännöllinen mittaaminen ja seuranta sekä vertailu laitoksen sisällä ja muiden organisaatioiden kanssa ovat tärkeitä indikaattoreita. Analysoimme antibioottien käyttöä Saudi-Arabiassa sijaitsevassa yleissairaalassa. Antibioottitiedot kerättiin takautuvasti vuosilta 2011 ja 2013-2015, ja tutkimukseen otettiin mukaan vain aikuispotilaat (>15-vuotiaat). Tiedot esitettiin hoitopäivinä (DOT) ja määriteltyinä päiväannoksina (DDD). DDD mukautettiin 100 vuodepäivää kohti ja tapauskombinaatioindeksin (CMI) mukaan. DDD oli yhteensä 37 557 vuonna 2013, 36 550 vuonna 2014 ja 38 738 vuonna 2015. DDD 100 potilaspäivää kohti oli 90,7-94,5. Antibioottimittauksissa oli epäyhtenäisiä havaintoja DDD:n perusteella verrattuna DOT:iin ja DDD/100 hoitopäivää verrattuna DOT/100 hoitopäivää. CMI:n ja DDD:n välillä oli negatiivinen korrelaatio 100:aa vuodeosastopäivää kohti (r -0,696), mutta CMI:n ja DOT:n välillä oli positiivinen korrelaatio (r +0,93). Oikaistu DDD/100 vuodeosastopäivää osoitti antibioottien käytön vähenemistä, mikä heijastaa antibioottikestävyysohjelman toimintaa. DOT/100 vuodeosastopäivää -luvun kasvu voi viitata yhdistelmähoidon suotuisaan käyttöön. Antibioottien käyttö on mukautettava 100 vuodeosastopäivää kohti ja korreloitava CMI:n kanssa, jotta se heijastaisi paremmin antibioottien optimaalista käyttöä, antibioottien hallintaohjelman toimintaa ja mahdollistaisi vertailuanalyysin.

**Tulos**

Antibioottien käytön vertailuanalyysi: Saudi-Arabiassa sijaitsevan sairaalan antibioottiohjelman tulosten huomioon ottamiseksi tehty mukautus.

**Esimerkki 1.5836**

Tausta - Syöpää sairastavilla lapsilla esiintyviä ihmisen rinovirus- (HRV), koronavirus- (hCoV), bocavirus- (hBoV), metapneumovirus- (hMPV), Chlamydophila pneumoniae-, Mycoplasma pneumoniae- ja Bordetella pertussis -infektioita koskevat tiedot ovat rajalliset. Menetelmät - Pyrimme määrittämään prospektiivisesti hengitystiepatogeenien esiintyvyyden näillä lapsilla käyttämällä multipleksoitua PCR:ää. Tulokset - Otimme mukaan 253 lasta, joilla oli ylempien tai alempien hengitysteiden infektio (URTI/LRTI) yhden vuoden aikana. Hengitystievirus havaittiin 193 potilaalla (76 %); 156 potilaalla (81 %) oli URTI. Ihmisen rinovirus oli yleisin virus, joka havaittiin 97:llä (62 %) URTI- ja 24:llä (65 %) LRTI-potilaalla. Leukemia tai lymfooma (LL) oli yleisin perussairausdiagnoosi 95 (49 %) potilaalla, ja seuraavaksi yleisimpiä diagnooseja olivat kiinteät kasvaimet 47 (24 %), posthematopoieettisen kantasolusiirron (HCT) jälkeinen kasvain 28 (15 %) ja aivokasvain 23 (12 %) potilaalla. Moninkertaisessa logistisessa regressioanalyysissä hBoV oli yleisimmin havaittu hengitystievirus potilailla, joilla oli LRTI (P = 0,008; odds ratio, 4,52; 95 %:n luottamusväli, 1,48-13,79). Koinfektio useamman kuin yhden viruksen kanssa oli 47 potilaalla (24 %), eikä se lisännyt LRTI:n riskiä. Kaksi (0,7 %) potilasta menehtyi parainfluenssaviruksen (PIV)-3 ja hengitystiesynktioviruksen/HRV-infektion aiheuttamaan LRTI:hen. C.pneumoniae- ja M.pneumoniae-virus havaittiin neljällä potilaalla ja kolmella potilaalla. Johtopäätökset - HRV oli yleisin virus, joka havaittiin akuutin hengitystiesairauden vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla syöpää sairastavilla ja HCT:n jälkeistä aikaa sairastavilla lapsilla, eikä siihen liittynyt lisääntynyttä sairastuvuutta. Tarvitaan prospektiivisia tutkimuksia, joissa määritetään viruskuormitus ja tehdään oireettomia kontrolleja, jotta voidaan tutkia näiden uusien hengitystievirusten yhteyttä LRTI:hen syöpää sairastavilla ja HCT:n jälkeisillä lapsilla.

**Tulos**

Hengitystiepatogeenien prospektiivinen havaitseminen oireilevilla syöpää sairastavilla lapsilla.

**Esimerkki 1.5837**

Biologiset aseet saavuttavat aiotut vaikutukset kohteeseensa tauteja aiheuttavien tartunnanaiheuttajien tartuntakyvyn avulla. Biologisten aineiden käyttö sodankäynnissä on kielletty biologisia ja toksiiniaseita koskevassa yleissopimuksessa. Bioterrorismi määritellään virusten, bakteerien tai muiden aineiden tarkoitukselliseksi levittämiseksi ihmisiin, mutta myös eläimiin tai kasveihin, sairauden tai kuoleman aiheuttamiseksi. Sen tarkoituksena on aiheuttaa uhreja, kauhua, yhteiskunnallista häiriötä tai taloudellisia menetyksiä ideologisten, uskonnollisten tai poliittisten vakaumusten innoittamana. Bioterrori-iskujen onnistuminen määräytyy yhteiskunnallisen häiriön ja paniikin määrän eikä välttämättä uhrien määrän perusteella. Näin ollen voi olla riittävää sairastuttaa vain muutama henkilö käyttämällä karkeaa menetelmää, kunhan sillä saadaan aikaan tavoiteltu vaikutus. Bioterrorismin uhkien ja motiivien arviointia on kuvattu aiemmin. Bioterrorismi tarkoittaa biologisen aineen käyttöä yksittäisen henkilön tai pienen ryhmän tappamiseksi tai sairastuttamiseksi, ja sen motiivina on pikemminkin kosto tai rahallisen hyödyn tavoittelu kiristämällä kuin poliittiset, ideologiset, uskonnolliset tai muut vakaumukset. Onnistuneen bioterrori-iskun todennäköisyys ei ole kovin suuri, kun otetaan huomioon tekniset vaikeudet ja rajoitukset. Vaikka uhrien määrä on todennäköisesti vähäinen, bioterrori-iskun vaikutukset voivat kuitenkin olla suuret. Toimenpiteet, joilla pyritään parantamaan diagnoosi- ja hoitovalmiuksia ja -valmiuksia sekä koulutusta ja valistusta, parantavat yhteiskunnan kykyä torjua "tavanomaisia" tartuntatautiepidemioita ja lieventävät bioterrori-iskujen vaikutuksia.

**Tulos**

Biologinen sodankäynti, bioterrorismi ja biorikollisuus.

**Esimerkki 1.5838**

Suunnittelu uudelleen puhkeavan isorokkoepidemian varalta edellyttää terveydenhuoltojärjestelmien tila-, resurssi- ja henkilöstökapasiteettia. Tällaiseen skenaarioon liittyy monia epävarmuustekijöitä, kuten hyökkäyksen todennäköisyys ja laajuus, reagointinopeus ja terveydenhuoltojärjestelmän kapasiteetti. Käytimme isorokon leviämismallia määrittääksemme sairaalavuoteiden, kontaktien jäljittämisen ja terveydenhuoltohenkilöstön tarpeet Sydneyssä, Australiassa, mallinnetun isorokkoepidemian aikana. Herkkyysanalyysi tehtiin hyökkäyksen koon, reagointinopeuden sekä tapausten eristämisen ja kontaktien jäljittämisen osuuden osalta. Arvioimme, että Sydneyssä oli 100638 kliinistä terveydenhuollon työntekijää ja 14595 julkista sairaalapaikkaa. Nopea reagointi, tapausten eristäminen ja kontaktien jäljittäminen vaikuttavat epidemian kokoon, ja tapausten eristäminen vaikuttaa enemmän kuin kontaktien jäljittäminen. Kun 95 prosenttia tapauksista eristetään, epidemia voidaan saada hallintaan 100 päivässä, vaikka vain 50 prosenttia kontakteista jäljitettäisiin. Jos kuitenkin sekä tapausten eristäminen että kontaktien jäljittäminen laskevat 50 prosenttiin, epidemian hallinta menetetään. Kun ensimmäinen hyökkäys on pienempi ja vastatoimet alkavat 20 päivän kuluttua hyökkäyksestä, vaikutukset terveydenhuoltojärjestelmään ovat vaatimattomat. Sairaalapaikkojen tarve vaihtelee 4 prosentista 100 prosenttiin kaikista käytettävissä olevista paikoista parhaassa ja pahimmassa tapauksessa. Jos vastatoimet viivästyvät tai jos hyökkäys tartuttaa 10 000 ihmistä, kaikki käytettävissä olevat vuoteet ylittyvät 40 päivän kuluessa, ja vastaavasti tarvitaan lisää kliinistä terveydenhuoltohenkilöstöä (HCW). Arvioimme, että Sydneyssä on 330 terveydenhuollon työntekijää, joiden kontakteja on jäljitettävä jopa 940 350. Ensimmäisten 100 päivän aikana tarvitaan vähintään 3 miljoonaa hengityssuojainta. Riittävän terveydenhuoltojärjestelmän kapasiteetin varmistamiseksi olisi asetettava etusijalle nopea reagointi, tapausten korkea eristysaste, erinomainen kontaktien jäljittäminen ja rokottaminen sekä terveydenhuoltoalan työntekijöiden suojelu. Ylijäämäkapasiteetti on suunniteltava. Minkä tahansa näistä ongelmista epäonnistuminen voi aiheuttaa terveydenhuoltojärjestelmän epäonnistumisen, kun vuodepaikkoja, karanteenitiloja, henkilöstöä, henkilönsuojaimia ja muita akuutteja terveystilanteita ei pystytä hoitamaan riittävästi.

**Tulos**

Terveydenhuoltojärjestelmän kapasiteetti Sydneyssä, Australiassa, biologisen isorokkohyökkäyksen sattuessa.

**Esimerkki 1.5839**

Kokeen 1 vaiheessa 1 48 urospuolista holstein-vasikkaa, jotka olivat aluksi 2-4 päivän ikäisiä, kuljetettiin 3,5 tuntia tutkimuslaitokseen. Vasikat valittiin satunnaisesti joko saamaan s.c.-injektio Zuprevoa (Merck Animal Health, Summit, NJ; 4 mg tildipirosiinia/kg painokiloa; TIL) saapumista seuraavana päivänä (d 0) ja uudelleen vieroitettaessa (d 42) tai eivät saaneet injektioita (CON). Vasikoille annettiin päivittäin 0,66 kg maidonkorvikkeen markkaa 39 d:n ajan ja sen jälkeen 0,33 kg päivässä 3 d:n ajan. Vaiheen 1 56 d:n ajan vasikoille annettiin vapaasti valittavissa olevaa alkuruokaa. Kokeessa 1, vaiheessa 2, samat vasikat vaiheesta 1, jotka oli ryhmitelty CON- ja TIL-ryhmiin, siirrettiin ryhmäkarsinoihin (4 karsinaa käsittelyä kohti, 4 vasikkaa karsinaa kohti) seuraaviksi 56 d. Alkuruokinta sekoitettiin 5 %:iin hienonnettua ruohonheinää, ja sitä ruokittiin vapaasti valittavaksi. Koe 2 oli samanlainen kuin koe 1, vaihe 2, ja siinä käytettiin 48 kahden kuukauden ikäistä holstein-urosvasikkaa. Vasikat valittiin satunnaisesti saamaan joko s.c.-injektio Zuprevoa (4 mg tildipirosiinia/kg painokiloa; TIL) päivänä 0 tai ei injektioita (CON). Kokeen 1 vaiheessa 1 vieroitusta edeltävä ADG:n ja BCS:n muutos, vieroituksen jälkeinen alkusyönti ja lonkan leveyden muutos, alkusyönnin kokonaismäärän, ADG:n ja lonkan leveyden muutos, lopullinen lonkan leveys ja lopullinen BCS olivat suurempia TIL:lle kuin CON:lle. Kokeiden 1 ja 2 vaiheessa 2 vasikoiden ADG ja lonkan leveyden muutos olivat suurempia TIL:llä kuin CON:lla. Kaiken kaikkiaan kuljetetuissa holsteinvasikoissa TIL paransi ADG:tä ja rakenteellista kasvua noin 13 prosenttia.

**Tulos**

Tapaustutkimus: Urospuolisten holsteinvasikoiden hengitystiesairauksien torjunta tildipirosiinilla ja vaikutus terveyteen ja kasvuun 0-4 kuukauden iässä.

**Esimerkki 1.5840**

Vaikka Caenorhabditis elegansia käytetään laajalti malliorganismina, ensimmäinen tätä organismia luonnollisesti infektoiva virus löydettiin vasta kuusi vuotta sitten. Orsay-viruksella ja sen sukuisilla sukkulamatoviruksilla on positiivisen sensorisen RNA:n genomi, joka koodaa kolmea proteiinia: CP:tä, RdRP:tä ja uutta δ-proteiinia, jolla ei ole homologiaa muiden proteiinien kanssa. δ voidaan ilmentää joko vapaana δ:nä tai CP-δ-fuusioproteiinina ribosomaalisen frameshiftin avulla, mutta sekä δ:n että CP-δ:n rakenne ja toiminta ovat edelleen tuntemattomia. Käyttämällä elektronimikroskopian, röntgenkristallografian, laskennallisten ja biofysikaalisten analyysien yhdistelmää osoitamme tässä, että Orsayn δ-proteiini muodostaa ~420 Å:n pituisen pentameerisen kuidun, jossa on N-terminaalinen α-helikaalinen nippu, β-juosteinen filamentti keskellä ja C-terminaalinen päädomaani. δ-kuidun pentameerinen luonne on vahvistettu riippumattomasti sekä massaspektrometrisesti että analyyttisellä ultrasentrifugoinnilla. CP-δ:tä sisältävässä rekombinanttisessa Orsay-kapsidissa näkyy ulkonevia pitkiä kuituja, joiden distaalisessa päässä on pallomaisia päitä. Mutanttivirukset, joissa CP-δ-kuidut ovat häiriintyneet, on tuotettu organismeihin perustuvalla käänteisgenetiikalla. Nämä virukset osoittautuivat fenotyyppisten ja qRT-PCR-analyysien mukaan joko elinkyvyttömiksi tai heikosti infektiivisiksi. Lisäksi puhdistettujen δ-proteiinien lisääminen matoviljelmiin vähensi Orsay-infektiivisyyttä huomattavasti sekvenssispesifisellä tavalla. Orsayn CP-δ-kuidun ja reoviruksen ja adenoviruksen kuitujen rakenteellisen samankaltaisuuden perusteella ehdotamme, että CP-δ toimii soluun kiinnittyvänä proteiinina, joka välittää Orsayn pääsyä matojen suolistosoluihin. Orsay, ainoa virus, jonka tiedetään infektoivan luontaisesti sukkulamato Caenorhabditis elegansia, ilmentää kapsidi-δ-fuusioproteiinia. Olemme osoittaneet, että Orsay-fuusioproteiini sisältyy Orsayn kapsidiin ja muodostaa ~420 Å:n pituisen kuidun, joka työntyy PLOS Pathogens |

**Tulos**

Pentameerisen virioniin liittyvän kuidun rakenne, jolla on mahdollinen rooli Orsay-viruksen pääsyssä isäntäsoluihin.

**Esimerkki 1.5841**

aikuisten hengitystieoireet yleislääkärin vastaanotolla. Family Practice 2004; 21: 317-323. Taustaa. Yhteisötutkimukset ovat osoittaneet, että noin 30 prosentilla potilaista, joilla on akuutteja hengitystieoireita, ei ole tunnistettavaa infektioperäistä syytä. Tämä ei välttämättä päde yleislääketieteessä. Tavoite. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää infektioperä niiden potilaiden infektioperä, jotka tulivat perusterveydenhuollon lääkäreiden vastaanotolle akuuttien hengitystieoireiden vuoksi. Menetelmät. Prospektiivinen tutkimus toteutettiin kaikissa Singaporen yhdeksässä perusterveydenhuollon klinikassa, jotka kuuluvat National Healthcare Group Polyclinics (NHGP) -ryhmän poliklinikoihin. Tutkimushenkilöinä oli 594 peräkkäistä 21-vuotiasta potilasta (318 miestä, 276 naista), jotka olivat tulleet tutkimukseen, koska heillä oli ollut yskä-, nenä- tai kurkkuoireita, jotka olivat kestäneet seitsemän päivää. Tiedot kerättiin haastattelemalla strukturoitua kyselylomaketta käyttäen, fyysisellä tutkimuksella, ottamalla nielun pyyhkäisynäytteet bakteeriviljelyä varten ja nenän pyyhkäisynäytteet viruksen tunnistamista varten immunofluoresenssilla (IF) ja polymeraasiketjureaktiolla (PCR). PCR tehtiin lisäksi 100 potilaan osaotokselle. Potilaita seurattiin, kunnes oireet hävisivät. Tulokset. Etiologinen diagnoosi tartunnanaiheuttajan mukaan on seuraava: 150 potilaalla (25,2 %) oli virusinfektio, joista 90,7 % (136/150) oli rinoviruksen aiheuttamia. Neljällätoista potilaalla (2,4 %) oli bakteeri-infektioita, joista 10 johtui G-ryhmän streptokokista. A-ryhmän streptokokkia ei havaittu. PCR:n avulla tunnistettiin 19 potilasta, joilla oli uusia taudinaiheuttajia. Niitä olivat parainfluenssa 4, ihmisen koronavirus OC43, adenovirus, enterovirus ja Chlamydia pneumoniae. Mitään taudinaiheuttajaa ei voitu tunnistaa 49 prosentilla potilaista. Virusinfektioita sairastaneiden potilaiden ja niiden potilaiden välillä, joiden taudinaiheuttajaa ei voitu tunnistaa, ei ollut eroja kliinisessä oireistossa ja sosiodemografisissa muuttujissa. Noin puolella NHGP:hen tulleista potilaista taudinaiheuttajaa ei voitu tunnistaa edes PCR:n jälkeen. Näillä potilailla voitiin olettaa, että etiologia ei ole infektioperäinen.

**Tulos**

Akuutit hengitystieoireet aikuisilla yleislääkärin vastaanotolla

**Esimerkki 1.5842**

Ge Gen Decoction (GGD) on perinteisen kiinalaisen lääketieteen resepti, jota käytetään pääasiassa tarttuvien hengitystiesairauksien hoitoon ja joka voi lievittää influenssa A -viruksen (IAV) infektion oireita. GGD:n taustalla oleva mekanismi IAV-infektiota vastaan on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että GGD:llä oli kohtalainen anti-IAV-aktiivisuus in vitro. GGD oli tehokkaampi, kun sitä annettiin ennen virusinfektiota, ja se kohdistui pikemminkin viruksen kiinnittymis- ja replikaatiovaiheisiin kuin internalisaatiovaiheeseen. In vivo GGD-hoito vähensi merkittävästi keuhkokudoksen virustittereitä ja paransi eloonjäämisastetta, keuhkoindeksiä ja keuhkojen histopatologisia muutoksia H1N1-infektoituneilla hiirillä. Havaitsimme muutoksia useissa keskeisissä immunologisissa indekseissä GGD:llä hoidetuissa H1N1-infektoituneissa hiirissä, joiden kontrollina oli viruslääke oseltamiviirifosfaatti. GGD-hoito vähensi TNF-α:n ilmentymistä ja paransi Th1/Th2-immuunitasapainoa vähentäen liiallista immuunivastetta H1N1-tartunnan saaneilla hiirillä. Lisäksi tollin kaltaisen reseptorin 7 signaalireitin ilmentyminen H1N1-infektoituneissa hiirissä väheni GGD-hoidon jälkeen. Tuloksemme osoittivat, että GGD:llä on anti-IAV-aktiivisuutta ja se voi moduloida immuunijärjestelmää keuhkotulehduksen lievittämiseksi.

**Tulos**

Chinese Journal of Natural Medicines Ge Gen Decoctionin mekanismien tutkiminen influenssa A -virusinfektiota vastaan

**Esimerkki 1.5843**

Ensi vuonna tulee kuluneeksi 100 vuotta Michaelis-Mentenin yhtälöstä [1], joka on yksi entsymologian tärkeimmistä ja tunnetuimmista malleista. Entsymologian huomattava kehitys viimeisten sadan vuoden aikana on paitsi antanut syvällisen käsityksen biologisista prosesseista myös muuttanut elämäämme dramaattisesti. Käytettävissä olevien tekniikoiden rajoitusten vuoksi entsymologit tutkivat kuitenkin pääasiassa yksittäisten entsyymien in vitro -ominaisuuksia ja katalyyttisiä mekanismeja. Näin ollen he eivät useinkaan pysty vastaamaan perustavanlaatuiseen tieteelliseen kysymykseen: miten biologiset prosessit, joista suurin osa on entsyymien katalysoimia kemiallisia reaktioita, koordinoidaan tilassa ja ajassa elävän organismin tuottamiseksi [2]? Onneksi uusien tekniikoiden soveltaminen ja erityisesti systeemien idean laaja hyväksyminen ovat viime vuosina mahdollistaneet sen, että entsyymologit ovat alkaneet tutkia entsyymejä dynaamisten, monimutkaisten biologisten järjestelmien yhteydessä. Viime vuosina on julkaistu monia erinomaisia entsymologiaa käsitteleviä katsauksia ja tutkimusartikkeleita. Näissä artikkeleissa tuodaan esiin entsymologian viimeisintä kehitystä, ja niistä pitäisi olla apua sen ymmärtämisessä, miten systeemien ajatus voidaan parhaiten sisällyttää entsymologian tutkimukseen. Elävissä organismeissa proteiinien translationaalisen modifikaation jälkeiset polut (PTM) ovat laajoja ja toisiinsa kytkeytyneitä verkostoja. Palautuvien tai palautumattomien kovalenttisten modifikaatioiden, PTM-entsyymien allosterisen säätelyn ja PTM-reittien ristikkäisen vuorovaikutuksen kautta PTM-verkostot mahdollistavat sen, että organismit pystyvät reagoimaan ärsykkeisiin nopeammin kuin geenien transkription säätelyn avulla on mahdollista. Siksi PTM-entsyymit ovat viime aikoina olleet biologisten verkostojen keskeisinä solmukohtina huomion keskipisteenä.

**Tulos**

SCIENCE CHINA Väläys entsymologiasta systeemien idean puitteissa.

**Esimerkki 1.5844**

Akuutti keuhkovaurio (ALI) ja sen vakavin ääripää, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), tarkoittavat keuhkoödeemaa, jonka läpäisevyys on lisääntynyt ja jonka aiheuttavat erilaiset keuhko- tai systeemihäiriöt. ALI:hen ja erityisesti ARDS:ään liittyy yleensä refraktorinen hypoksemia ja mekaanisen ventilaation tarve. Useimmissa tapauksissa liioiteltu tulehdusreaktio ja pro-tromboottinen reaktio alkuärsykkeeseen, kuten systeemiseen infektioon, aiheuttaa alveolokapillaarisen kalvon rikkoutumisen ja verisuonten nestevuodon. Keuhkojen endoteeli on tärkeä aineenvaihduntaelin, joka edistää keuhkojen ja systeemisten verisuonten riittävää homeostaasia, ja se on vaurion yhteydessä kiertävien solujen ja humoraalisten välittäjäaineiden tärkein kohde. Tässä katsauksessa käsitellään keuhkojen endoteelin toimintahäiriöiden ja keuhkoödeeman muodostumisen mekanismeja ja painotetaan erityisesti endoteelin, immuunijärjestelmän ja hemostaattisen järjestelmän välistä vuorovaikutusta sekä tuodaan esiin, miten näitä periaatteita sovelletaan ALI:n patogeneesiin vaikuttavien määriteltyjen sairauksien ja erityisten loukkausten yhteydessä.

**Tulos**

Endoteelin patomekanismit akuutissa keuhkovauriossa

**Esimerkki 1.5845**

Taustaa. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) diagnosointi on vaikeaa sairauden alkuvaiheessa, koska se muistuttaa ulkonäöltään muita epäspesifisiä viruskuumeita, kuten dengueta. Dengue-kuume on endeeminen monissa niistä maista, joissa SARS-epidemia puhkesi vuoden 2003 alussa. Väärällä diagnoosilla voi olla vakavia kansanterveydellisiä seurauksia. Tarkoituksenamme oli määrittää yksinkertaiset laboratorio-ominaisuudet, joiden avulla SARS voidaan erottaa denguesta. Menetelmät. Vertailimme laboratorio-ominaisuuksia 55 aikuispotilaalla, joilla oli SARS-tauti sairauden ilmaantuessa (jotka kaikki otettiin hoitoon ennen radiologisten muutosten ilmenemistä), ja 147:llä denguepotilaalla. Dengueta itsenäisesti ennustavat ominaisuudet mallinnettiin monimuuttujaisella logistisella regressiolla, jotta saatiin diagnostinen työkalu, jonka spesifisyys Denguelle oli 100 %. Tulokset. Monimuuttuja-analyysissä tunnistettiin kolme laboratorio-ominaisuutta, jotka yhdessä ennustavat erittäin hyvin denguediagnoosia ja joilla pystytään sulkemaan pois SARS:n mahdollisuus: verihiutaleiden määrä ! verihiutaleita/l, valkosolujen määrä !

**Tulos**

Yksinkertaisten laboratorio-ominaisuuksien käyttö vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän varhaisvaiheen erottamiseksi denguekuumeesta.

**Esimerkki 1.5846**

Vasta-ainepohjaiset terapiat nauttivat tällä hetkellä ennennäkemättömästä menestyksestä, tutkimuksen ja tulojen kasvusta sekä niiden potentiaalin tunnustamisesta. Näyttää siltä, että lupaus "taikaluotista" on suurelta osin toteutunut. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) on tällä hetkellä hyväksynyt 22 monoklonaalista vasta-ainetta kliiniseen käyttöön, ja satoja on kliinisissä tutkimuksissa erilaisten sairauksien, kuten syöpien, immuunijärjestelmän häiriöiden ja infektioiden, hoitoon. Viiden tärkeimmän terapeuttisen vasta-aineen (Rituxan, Remicade, Herceptin, Humira ja Avastin) tuotot lähes kaksinkertaistuivat 6,4 miljardista dollarista vuonna 2004 11,7 miljardiin dollariin vuonna 2006. Viime vuosina suuret lääkeyritykset ovat pyrkineet kilpaa ostamaan vasta-aineyrityksiä, joista tuorein esimerkki on MedImmunen ostaminen 15,6 miljardilla dollarilla AstraZenecalle. Nämä terapeuttiset ja liiketoiminnalliset menestykset heijastavat vasta-ainetekniikan huomattavaa edistystä, jonka ansiosta on kolmen viime vuosikymmenen aikana pystytty tuottamaan turvallisia, spesifisiä, korkean affiniteetin omaavia ja ei-immunogeenisiä vasta-aineita. Parhaillaan kehitetään toisen ja kolmannen sukupolven vasta-aineita, joilla pyritään pääasiassa parantamaan jo olemassa olevien vasta-aineiden spesifisyyttä. Vaikka jo tunnettujen menetelmien parantaminen on varmasti erittäin tärkeää mahdollisen kliinisen käytön kannalta, viime vuosikymmenen aikana ei kuitenkaan ole tapahtunut mitään käsitteellisesti uutta kehitystä, joka olisi verrattavissa esimerkiksi vasta-ainekirjastojen, faaginäytön, domeenivasta-aineiden (dAbs) ja vasta-aineiden humanisoinnin kehitykseen, muutamia mainitakseni. Peruskysymys onkin, tuleeko tutkimuksen paradigmassa tapahtumaan uusi muutos, kuten tapahtui 1-2 vuosikymmentä sitten, vai jatkuuko nykyinen suuntaus, jossa jo kehitettyjä menetelmiä ja terapeuttisia vasta-aineita parannetaan asteittain. Vaikka mikä tahansa ennuste voi osoittautua virheelliseksi, näyttää siltä, että tarvitaan käsitteellisesti uusia menetelmiä, jotta voidaan ratkaista geneettisistä ja/tai epigeneettisistä muutoksista johtuva lääkeresistenssi (vasta-aine) syövän ja kroonisten infektioiden yhteydessä sekä kohteiden saatavuuteen ja biologisten järjestelmien monimutkaisuuteen liittyvät perusongelmat. Jos uusia menetelmiä ei kehitetä, on todennäköistä, että uusien vasta-aineterapeuttisten konseptien tuotantoputki kyllästyy vähitellen. Tässä tilanteessa kohteiden ja vasta-aineiden yhdistäminen lisääntyy, ja kohdennettuja hoitoja yritetään edelleen yksilöllistää käyttämällä sopivia biomarkkereita sekä kehittämällä uusia runkoja, joiden ominaisuudet ovat paremmat kuin nyt kliinisessä käytössä olevien vasta-aineiden.

**Tulos**

Luku 1 Terapeuttiset vasta-aineet: Onko paradigman muutos tulossa pian?

**Esimerkki 1.5847**

Akuutti fibriininen ja organisoituva pneumoniitti (AFOP) on sairaus, jonka histopatologiselle kuviolle on ominaista fibriinin esiintyminen alveolinsisäisesti fibriinipallojen muodossa ja organisoituva keuhkokuume, jota edustavat tulehdukselliset myofibroblastiset polyypit. Tämän harvinaisen interstitiaalisen keuhkosairauden oireet voivat olla joko akuutteja tai subakuutteja, ja se voi edetä nopeasti kuolemaan. Diagnoosia olisi harkittava tehohoitoyksikössä, jos potilaiden oireet ja radiologia korreloivat reagoimattoman tai etenevän keuhkokuumeen kanssa ja jos morfologia biopsioissa täyttää diffuusin keuhkorakkulavaurion (DAD) kriteerit ja järjestäytyvän keuhkokuumeen (OP) kriteerit. Kolme kliinistä potilastapausta, joissa esiintyi vaikea keuhkosairaus, joka vaati mekaanista ventilaatiota ja pitkittynyttä tehohoitoa, sopivat AFOP:n histopatologian vaihtelevaan spektriin, ja niiden lopputulos oli huono: 23-vuotiaalla naisella esiintyi AFOP:tä fosfolipidivasta-aineoireyhtymän keuhkokompromissin yhteydessä; 35-vuotiaalle miehelle kehittyi letaalinen tehohoitopneumonia, jossa oli AFOP-kuvio ja joka rekisteröitiin kuolemanjälkeisessä koepalassa; ja 79-vuotias mies kuoli 21 päivää teho-osaston hoidon jälkeen subpleuraaliseen organisoituvaan keuhkokuumeeseen, jossa oli intraleverolaarista fibriinia ja jota havaittiin post mortem -biopsiaotteessa. Akuutin fibriinin alveolaarisen laskeumakuvion vallitsevuus on hyödyllistä AFOP-erotusdiagnoosin nostamisessa, kun taas järjestäytyvän keuhkokuumeen kuvio luo laajemman diagnoosivalikoiman, joka voi ulottua yksinäiseen keuhkokyhmyyn asti, joka on edelleen epämääräinen diagnoosin ehdottamiseksi. Biopsian suoritusaika suuremmassa määrässä kliinisiä tapauksia voi olla hyödyllinen evolutiivisen morfologisen kuvion määrittämisessä, kun otetaan huomioon taudin huono lopputulos, joka ansaitsee nopean diagnoosin hoidon määrittelemiseksi.

**Tulos**

Akuutin fibriinisen ja organisoivan keuhkokuumeen patofysiologia - Kliiniset ja morfologiset spektrit

**Esimerkki 1.5848**

Kaupunkien välinen liikenne on yksi tärkeimmistä tautien puhkeamiseen vaikuttavista tekijöistä. Liikenteeseen liittyvien tartuntojen vaikutuksen ymmärtämiseksi tautien leviämiseen laaditaan ja analysoidaan SEIRS-epidemiamalli (Susceptible, Exposed, Infectious, Recovered) kahdelle kaupungille. Mallin epidemiologinen kynnysarvo, jota kutsutaan perusmonistumisluvuksi, johdetaan. Jos perusreproduktioluku on alle yhden, tauditon tasapaino on paikallisesti asymptoottisesti stabiili. Näin ollen tauti voidaan hävittää yhteisöstä. On olemassa endeeminen tasapaino, joka on paikallisesti asymptoottisesti stabiili, jos lisääntymisluku on suurempi kuin yksi. Tämä tarkoittaa, että tauti säilyy yhteisössä. Tulokset osoittavat, että kuljetukset alueiden välillä muuttavat taudin dynamiikkaa ja puhkaisevat tartunnan, vaikka tartuntataudit kuolisivat sukupuuttoon kullakin eristetyllä alueella ilman kuljetukseen liittyvää tartuntaa. Lisäksi tulos osoittaa, että kuljetukseen liittyvä tartunta voimistaa taudin leviämistä, jos tartuntataudit puhkeavat aiheuttamaan endeemisen tilanteen kullakin alueella, siinä mielessä, että sekä potilaiden absoluuttinen että suhteellinen määrä kasvaa. Lisäksi muotoiltua mallia sovelletaan SARS-epidemian puhkeamisesta vuonna 2003 saatuihin todellisiin tietoihin taudin leviämisen tutkimiseksi kahden alueen välisen liikkumisen aikana. Tulokset osoittavat, että kuljetukseen liittyvä tartunta vaikuttaa tartunnan saaneiden yksilöiden määrään ja taudinpurkauksen kestoon siten, että tauti leviää endeemisemmin kahden kaupungin välisen liikkumisen seurauksena. Tämä tutkimus voi olla hyödyllinen tietojen antamisessa kansanterveysviranomaisille ja poliittisille päättäjille, jotta taudin leviämistä voidaan vähentää, kun sitä esiintyy.

**Tulos**

SEIRS-epidemiamallin dynamiikasta, johon liittyy kuljetukseen liittyvä infektio

**Esimerkki 1.5849**

Parhaillaan kehitetään erilaisia strategioita alkuperäisen bakulovirus-ekspressiovektorijärjestelmän (BEV) kehittämiseksi kustannustehokkaiden kliinisten biologisten lääkkeiden tuottamiseksi kaupallisessa mittakaavassa. Tähän mennessä tällä järjestelmällä on tuotettu tuhansia hyvin vaihtelevia molekyylejä heterologisten proteiinien, viruksen kaltaisten hiukkasten, pintakuvaproteiinien/antigeenin kantajien, heterologisten virusvektoreiden ja geeninsiirtovälineiden muodossa. Näitä tuotteita käytetään rokotteiden tuotannossa, kudosteknologiassa, kantasolujen transduktiossa, virusvektorituotannossa, geeniterapiassa, syövän hoidossa ja biosensoreiden kehittämisessä. Tällä järjestelmällä ekspressoidut ja translataation jälkeen muunnetut rekombinanttiproteiinit soveltuvat myös funktionaalisiin, kiteisiin tutkimuksiin, mikrosarjatutkimuksiin ja lääkekeksintöihin perustuviin sovelluksiin. Tähän mennessä neljä BEV-pohjaista kaupallista tuotetta (Cervarix ® , Provenge ® , Glybera ® ja Flublok ® ) on hyväksytty ihmisille, ja lukemattomat muut ovat prekliinisten tai kliinisten tutkimusten eri vaiheissa. Viisi tuotetta (Porcilis ® Pesti, BAYOVAC CSF E2 ® , Circumvent ® PCV, Ingelvac CircoFLEX ® ja Porcilis ® PCV) on saanut hyväksynnän eläinlääkinnälliseen käyttöön, ja monia muita on valmisteilla. Tässä luvussa olemme keskittyneet sekä hyväksyttyihin että muihin hyönteissoluissa tai toukissa tuotettuihin bakuloviruspohjaisiin valmisteisiin, jotka ovat tärkeitä kliinisestä näkökulmasta ja joita kehitetään ennaltaehkäiseviksi, diagnostisiksi tai terapeuttisiksi aineiksi. Lisäksi on kuvattu rekombinanttisen adeno-assosioituneen viruksen (rAAV) mahdollisuuksia geeninsiirtovektorina. Tämä järjestelmä on suhteellisen pitkälle ulottuvan geeniekspression, patogeenisyyden puutteen ja kyvyn siirtää

**Tulos**

Baculovirus-ekspressiovektorijärjestelmän ennaltaehkäisevät, diagnostiset ja terapeuttiset sovellukset

**Esimerkki 1.5850**

TaqMan-koettimeen perustuva reaaliaikainen RT-PCR-määritys kehitettiin tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) RNA:n samanaikaista havaitsemista varten sikojen ulostenäytteistä ja tehostetun vihreän fluoresoivan proteiinin (EGFP) RNA:n samanaikaista havaitsemista varten, joka lisättiin eksogeenisesti sisäisenä monistuskontrollina. TGEV:n alukkeet ja koetin suunniteltiin spesifisiksi S-geenin sekvenssin osalle, joka on konservoitunut kaikissa TGEV-isolaateissa mutta puuttuu läheisesti sukulaisilta sian hengitystiekoronaviruksilta. Optimoitu TaqMan-määritys havaitsi vähintään 2,8 kopiota in vitro transkriptoitua S-geenin RNA:ta ja RNA:ta, joka oli uutettu 1 TCID 50 /ml TGEV:stä. Määrityksen suorituskykyä testattiin 113:lla kliinisellä näytteellä, jotka saatiin diagnostiseen laboratorioomme neljän vuoden aikana, ja sitä verrattiin aiemmin kuvattuun nested RT-PCR-määritykseen. Kaikki ulostenäytteet, jotka testattiin positiivisiksi TGEV:n suhteen pesäkkeellisellä RT-PCR-määrityksellä, testattiin positiivisiksi myös TaqMan-määrityksellä. Kuitenkin noin 9 prosenttia näytteistä, jotka testattiin negatiivisiksi nested RT-PCR-määrityksellä, testattiin positiivisiksi TaqMan-määrityksellä. Nämä tulokset osoittavat, että kehitetty TaqMan-määritys on erittäin herkkä diagnostinen testi TGEV:n nopeaan havaitsemiseen sikojen ulostenäytteistä.

**Tulos**

Reaaliaikainen TaqMan ® RT-PCR-määritys, jossa on sisäinen monistuskontrolli tarttuvan gastroenteriittiviruksen nopeaa havaitsemista varten sikojen ulostenäytteistä.

**Esimerkki 1.5851**

Tavoitteet: Analysoida näyttöä, joka viittaa Kawasakin oireyhtymän mahdolliseen infektioperäisyyteen. Menetelmät: PubMed-tietokannasta etsittiin kaikki viimeisten 15 vuoden aikana julkaistut tutkimukset hakusanoilla "Kawasakin oireyhtymä" tai "limakalvon imusolmukesyndrooma" ja "infektiosairaus" tai "genetiikka" tai "vaskuliitti" tai "patogeneesi". Tulokset: Erilaiset todisteet tukevat hypoteesia, jonka mukaan KS on monimutkainen sairaus, jonka laukaisee yhden tai useamman taudinaiheuttajan aiheuttama infektio. Virukset tai bakteerit voivat olla primum movens, vaikka mitään tiettyä infektion aiheuttajaa ei voida pitää varmasti etiologisena. KS-tautia sairastavilla henkilöillä on havaittu useita geneettisiä polymorfismeja, mutta mitään niistä ei voida tällä hetkellä pitää todellisena alttiuden merkkinä. Päätelmät: Useat tiedot viittaavat siihen, että KS liittyy läheisesti infektiosairauksiin ja että sen kliiniseen ilmenemiseen vaikuttaa altistava geneettinen tausta, mutta tietämyksemme asiaan liittyvistä infektiolääkkeistä ja alttiiden lasten geneettisistä ominaisuuksista ovat edelleen vain osittaisia. Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta voidaan vastata moniin vielä avoimiin tautiin liittyviin kysymyksiin.

**Tulos**

Infektion rooli Kawasakin oireyhtymässä

**Esimerkki 1.5852**

Arvioimme trombosytopenian ja prokoagulanttimuutosten mekanismeja suhteessa kliinisiin muuttujiin potilaskohortissa, jolla oli akuutti hantavirustauti. Verinäytteet 33:lta prospektiivisesti rekrytoidulta, peräkkäin sairaalaan otetulta potilaalta, joilla oli akuutti Puumala-viruksen aiheuttama hemorraginen kuume, johon liittyi munuaisoireyhtymä (HFRS), kerättiin akuutisti ja toipumiskäynnillä (kontrolli). Seerumin trombopoietiini (TPO) ja eri solulähteistä peräisin olevien plasman mikropartikkeleiden (MP) aktiivisuus mitattiin entsyymiin sidottuun immunosorbenttimääritykseen perustuvilla menetelmillä. Tulokset suhteutettiin verihiutaleindeksejä ja -toimintoja, hyytymismuuttujia ja kliinisiä sairauksia koskeviin tietoihin. Seerumin TPO oli akuutisti lähes nelinkertainen kontrolliin verrattuna (mediaani 207 pg/ml, vaihteluväli 56-1258 pg/ml vs. mediaani 58 pg/ml, vaihteluväli 11-241 pg/ml, P < 0,001), ja se liittyi korkeaan keskimääräiseen verihiutaleiden tilavuuteen (MPV) ja epäkypsien verihiutaleiden fraktioon (IPF%). Protrombiinifragmentit ja D-dimeeri olivat akuutisti korkeat kontrolliin verrattuna (F1 + 2 mediaani 704 pmol/l, vaihteluväli 284-1875 pmol/l vs. mediaani 249 pmol/l, vaihteluväli 118-556 pmol/l, P < 0.001; D-dimeeri mediaani 2,8 mg/l, vaihteluväli 0,6-34,0 mg/l vs. mediaani 0,4 mg/l, vaihteluväli 0,2-1,1 mg/l, P < 0,001), ja niihin liittyi matala verihiutaleiden määrä ja vakava akuutti munuaisvaurio (AKI). MP:n prokoagulatiivinen aktiivisuus oli akuutisti korkea vain potilailla, joilla oli lievä AKI (plasman kreatiniini alle mediaanin mittaushetkellä). Kohonnut TPO yhdessä korkean MPV- ja IPF-%:n kanssa vahvistavat aktiivisen trombopoieesin, mutta eivät ennusta HFRS:n vaikeusastetta. Samanaikaisesti kohonneet protrombiinifragmentit ja D-dimeeri viittaavat verihiutaleiden lisääntyneeseen kulutukseen potilailla, joilla on vaikea AKI. Verihiutaleista peräisin olevien MP:iden aktiivisuutta HFRS:ssä olisi tutkittava virtaussytometrialla suuremmassa potilaskohortissa. Lyhenteet: AKI = akuutti munuaisvaurio, ALT = alaniiniaminotransferaasi, CRP = C-reaktiivinen proteiini, HCPS = hantaviruksen aiheuttama kardiopulmonaalinen oireyhtymä, HFRS = hemorraginen kuume, johon liittyy munuaisten oireyhtymä, HIV = ihmisen immuunikatovirus, IL-6 = interleukiini 6, IPF% = epäkypsä verihiutaleiden fraktio %, MP = mikropartikkeli, MPV = keskimääräinen verihiutalemäärä, PFA-100 = verihiutaletekijäanalysaattori 100, PUUV = Puumala-virus, STAT = transkription signaalinmuuntimet ja aktivaattorit, TF = kudostekijä, TGFb = transformoiva kasvutekijä b, TPO = trombopoietiini.

**Tulos**

Kohonneet trombopoietiini- ja verihiutaleindeksit vahvistavat aktiivisen trombopoieesin, mutta eivät ennusta puumalan hantavirusinfektion kliinistä vakavuutta.

**Esimerkki 1.5853**

Tässä artikkelissa kuvataan molekyylimajakka-muotoinen määritys, jossa koodattuja nanohiukkasia käytetään multipleksoinnin aikaansaamiseksi. Osoitamme tämän periaatteen osoittamalla viisi viruspatogeeniä: hepatiitti A -virus, hepatiitti C -virus, Länsi-Niilin virus, ihmisen immuunipuutosvirus ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän virus. Oligonukleotidit suunnitellaan komplementaarisiksi kiinnostavaan kohdesekvenssiin nähden, joka sisältää 3′ universaalin fluoresenssivärin. Oligonukleotidien 5′-tioli saa oligonukleotidit kasaantumaan itsestään metallin nanolangalle. Yksisäikeinen oligonukleotidi sisältää itsekomplementaarisen 10 emäksen hiusneulan varsijakson, joka pakottaa 3′ fluorofoorin kosketuksiin metallisen nanolangan pinnan kanssa ja sammuttaa siten fluoresenssin. Kun kohde-DNA:ta lisätään, tapahtuu hybridisaatio komplementaaristen oligonukleotidien kanssa. Syntyvä DNA-hybridi on jäykkä, se purkaa hiusneularakenteen ja saa fluorofoorin siirtymään pois pinnasta siten, että se ei enää vaimene. Käyttämällä eri tavoin koodattuja nanodrimejä, joista kukin on konjugoitu eri oligonukleotidisekvenssin kanssa, moninkertaistetut DNA-määritykset ovat mahdollisia yhden fluoroforin avulla moninkertaistetusta RT-PCR-reaktiosta. (Nanobioteknologia

**Tulos**

Koodatut metalliset nanohiukkaspohjaiset molekyylimajakat DNA:n multipleksoitua havaitsemista varten

**Esimerkki 1.5854**

Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) on kotieläiminä pidettävien kanojen erittäin tarttuva hengitysteiden koronavirus. Vaikka kuolleisuus on alhainen, IBV-tartunta aiheuttaa huomattavia tappioita kananmuna- ja lihakanalateollisuudelle. IBV:n taloudellisesta merkityksestä ja tartunnan patogeneesin vuosikymmeniä kestäneestä tutkimuksesta huolimatta tietämyksessämme on merkittäviä puutteita. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata ilmapussin vaurioiden varhaista etenemistä linnuissa, jotka saivat rokotekantaa tai virulentimpaa kenttäkantaa. Ilmapusseja vuoraa erityyppinen epiteeli ja ne ovat suhteellisen eristyksissä ympäristöstä, joten ne ovat ainutlaatuinen kudos, jossa voidaan tutkia viruksen aiheuttamia vaurioita. Sekä patogeeniset että rokotekannat aiheuttivat merkittäviä vaurioita, mutta patogeenistä kantaa saaneilla linnuilla vauriot etenivät kuitenkin nopeammin. Immunohistokemia osoitti, että patogeenisen viruskannan tartunnan saaneissa linnuissa IBV-piikkiproteiini havaitaan ensin ilmapussia reunustavissa säikeisoluissa. Nämä alustavat tiedot antavat tärkeitä vihjeitä IBV:n kudostrooppisuuden ja leviämisen mahdollisista mekanismeista ja osoittavat, että virusisolaatin luonne vaikuttaa IBV-infektion varhaiseen etenemiseen.

**Tulos**

Histopatologinen ja immunohistokemiallinen tutkimus kahden tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen kannan aiheuttamista ilmarakojen vaurioista.

**Esimerkki 1.5855**

Tavoite: Vaikeaa akuuttia hengitysvajausta sairastavien aikuisten optimaalinen hoito edellyttää erityisiä resursseja ja asiantuntemusta. Pyrimme mittaamaan näiden keskusten maantieteellistä saatavuutta Yhdysvalloissa. Suunnittelu: Poikkileikkausanalyysi maantieteellisestä saatavuudesta korkean osaamisen keskuksiin, joissa hoidetaan vaikeaa akuuttia hengitysvajausta Yhdysvalloissa. Määrittelimme korkean toimintakyvyn keskukset kahdella kriteerillä: (1) aikuisten kehonulkoisen membraanihapetuksen (ECMO) tarjoaminen, joka perustui joko kehonulkoisen elintoimintojen tukiorganisaation raportointiin vuosilta 2008-2013 tai ECMO:n tarjoamiseen vuoden 2010 Medicare-edunsaajille; tai (2) suuri vuotuinen mekaanisen ventilaation määrä sairaalassa, joka perustui vuoden 2010 Medicare-vaatimuksiin. Asetelma: Muut kuin liittovaltion akuuttisairaalat Yhdysvalloissa. Mittaukset ja tärkeimmät tulokset: Määritimme maantieteellisen saavutettavuuden osavaltion, alueen ja kansallisen väestön prosenttiosuudeksi, joka oli joko suoraan tai sairaalasta siirrettynä saavutettavissa yhden tai kahden tunnin kuluessa lento- tai maakuljetuksella. Akuuttisairaaloiden 4 822 sairaalasta 148 sairaalaa täytti ECMO-kriteerit ja 447 sairaalaa täytti mekaanisen ventilaation kriteerit. Maantieteellinen pääsy vaihteli huomattavasti Yhdysvaltojen osavaltioiden ja alueiden välillä keskusten kriteerien mukaan. Ilman sairaaloiden välistä siirtoa arviolta 58,5 prosentilla maan aikuisväestöstä oli maantieteellinen pääsy ECMO:ta suorittaviin sairaaloihin ja 79,0 prosentilla maantieteellinen pääsy sairaaloihin, joissa suoritettiin vuosittain runsaasti mekaanista ventilaatiota. Sairaaloiden välisessä siirrossa ja ihanteellisissa olosuhteissa arviolta 96,4 prosentilla kansallisesta aikuisväestöstä oli maantieteellinen pääsy ECMO:ta suorittaviin sairaaloihin ja 98,6 prosentilla oli maantieteellinen pääsy sairaaloihin, joissa suoritettiin vuosittain runsaasti mekaanista ventilaatiota. Tällainen maantieteellinen saavutettavuus edellytti kuitenkin huomattavia sairaaloiden välisiä potilassiirtoja, jopa kahden tunnin lentomatkoja. Päätelmät: Maantieteelliset mahdollisuudet päästä korkean toimintakyvyn omaaviin vakavaan akuuttiin hengitysvajaukseen erikoistuneisiin keskuksiin vaihtelevat suuresti Yhdysvaltojen osavaltioiden ja alueiden välillä. Riittävä pääsy hätäkeskuksiin katastrofien ja pandemioiden yhteydessä riippuu suuresti paikallisen ja alueellisen hoidon koordinoinnista yli poliittisten rajojen.

**Tulos**

Maantieteellinen pääsy korkean toimintakyvyn omaaviin vakavaan akuuttiin hengitysvajaukseen erikoistuneisiin keskuksiin Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.5856**

Ovatko ulkoilmassa olevat taudinaiheuttajat nykyisin terveysongelma vai tuleeko niistä ongelma tulevaisuudessa? Lontoon University College Londonissa, Yhdistyneessä kuningaskunnassa, perustettiin vuonna 2007 työryhmä nimeltä AirPath -Outdoor Environments and Human Pathogens in Air, jonka tavoitteena oli avata uusia keskusteluja ja luoda tutkimusverkosto, joka tutkii ulkotiloissa esiintyvien taudinaiheuttajien tieteellistä merkitystä ja vaikutuksia. Tässä asiakirjassa tavoitteenamme on tarkastella seuraavia aihealueita ja keskustella niistä: Mistä ihmisen patogeenit ovat peräisin ulkoilmassa? Mitä nykyisiä, kehitteillä olevia ja tulevia tekniikoita tarvitsemme? Voimmeko tunnistaa riskiryhmät suhteessa heidän toimintaansa ja ympäristöönsä? Miten valmistaudumme ympäristön muutosten ja uusien ja esiin nousevien tautien ennakoituihin haasteisiin? Miten voimme valvoa ja ehkäistä taudinaiheuttajia ulkoilmassa? Uskomme, että tästä työstä voi olla hyötyä laajemmalle tutkimusyhteisölle ja poliittisille päättäjille, sillä se tarjoaa tiiviin yleiskatsauksen erilaisista tutkimusnäkökohdista ja -näkökohdista, jotka voivat olla tärkeitä heidän työnsä kannalta.

**Tulos**

Ympäristöterveys Ulkoilmaympäristöt ja ihmisen taudinaiheuttajat ilmassa

**Esimerkki 1.5857**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirustartunnat (MERS-CoV) lisääntyivät jyrkästi Arabian niemimaalla keväällä 2014. Abu Dhabissa, Yhdistyneissä arabiemiirikunnissa näitä tartuntoja esiintyi pääasiassa terveydenhuollon työntekijöillä ja potilailla. Tarkoituksena oli tunnistaa ja kuvata terveydenhuoltoon liittyvän infektion saaneiden henkilöiden epidemiologiset ja kliiniset ominaisuudet, ja siksi kävimme läpi laboratoriossa vahvistetut MERS-CoV-tapaukset, jotka ilmoitettiin Abu Dhabin terveysviranomaiselle 1. tammikuuta 2013 ja 9. toukokuuta 2014 välisenä aikana. 65:stä MERS-CoV-infektion saaneesta potilaasta 27:llä (42 %) oli terveydenhuoltoon liittyvä tapaus. Epidemiologiset ja geneettisen sekvensoinnin tulokset viittaavat siihen, että MERS-CoV-infektioita esiintyi kolmessa terveydenhuoltoon liittyvässä klusterissa, joista yksi johti 20 tartunnan saaneeseen henkilöön yhdessä sairaalassa. MERS-CoV:n leviäminen terveydenhuoltoympäristöissä tapahtui pääasiassa ennen kuin MERS-CoV-infektio diagnosoitiin, mikä korostaa tietoisuuden lisäämisen ja infektioiden torjuntatoimenpiteiden tärkeyttä terveydenhuoltolaitosten ensimmäisillä sisäänpääsypaikoilla.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirustartuntojen leviäminen terveydenhuollon toimintaympäristössä, Abu Dhabi.

**Esimerkki 1.5858**

Ultraohuiden kryoleikkausten ja immunokultamerkintöjen avulla aminopeptidaasi N (CD 13) ja dipeptidyylipeptidaasi IV (CD 26) paikallistettiin ihmisen munuaisten proksimaalisten tubulussolujen ja rotan ohutsuolen enterosyyttien harjan reunakalvon luminaaliselle puolelle. Lisäksi molempia entsyymejä voitiin havaita ihmisen T-lymfosyyttien solupinnalla ja erityisesti aminopeptidaasi N:ää ihmisen synoviaalifibroblasteissa. Kultaleimattuja vesikkelirakenteita havaittiin myös munuaisten proksimaalisten tubulussolujen ja synoviaalisten fibroblastien sytoplasmassa niiden apikaalisessa osassa. Ihmisen munuaisissa näiden kahden kalvoantigeenin kolokalisaatio oli mahdollista käyttämällä useita kaksoisleimausmenetelmiä.

**Tulos**

Ada hislo~helRi~a Aminopep- tidaasi N:n (CD 13) ja dipeptidyylipeptidaasi IV:n (CD 26) immunoelektronimikroskooppinen kerta- ja kaksoisleimaus.

**Esimerkki 1.5859**

Keuhkojen toiminnan päivittäiset vaihtelut riippuvat vuorokautisen ajoitusjärjestelmän rytmisestä toiminnasta. Ympäristön tupakka/savukkeensavu (CS) häiritsee vuorokausikelloa, mikä johtaa tehostuneisiin tulehdusreaktioihin. Influenssa A -viruksen (IAV) aiheuttama infektio lisää sairaalahoitoa ja kuolemantapauksia alttiilla henkilöillä, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (COPD). Oletimme, että IAV-infektio tehostaa molekyylikellon häiriöitä, muuttaa solujen ja keuhkojen toimintaa, mikä johtaa hengitystiesairauden fenotyyppien vakavuuteen. Krooniselle CS:lle altistuneet C57BL/6J-hiiret, BMAL1 knockout (KO) -hiiret ja villityyppiset lajitoverit infektoitiin IAV:llä. Infektion jälkeen mitattiin kellogeenien ilmentymisen vuorokausirytmiä keuhkoissa, liikunta-aktiivisuutta, keuhkojen toimintaa, tulehduksellisia, pro-fibroottisia ja emfyseemaattisia vasteita. Krooninen CS-altistus yhdistettynä IAV-infektioon muutti kellogeeneiden ilmentymisen ajoitusta ja vähensi liikunta-aktiivisuutta samanaikaisesti keuhkotulehduksen lisääntymisen, keuhkojen toiminnan rytmihäiriöiden ja emfyseeman kanssa. BMAL1 KO -hiirillä, jotka olivat saaneet IAV-infektion, ilmeni selviä haittoja käyttäytymisessä ja eloonjäämisessä sekä lisääntyneitä keuhkojen tulehdusreaktioita ja pro-fibroottisia reaktioita. Tämä viittaa siihen, että keuhkojen kellotoiminnan uudelleenmuodostus IAV-infektion jälkeen muuttaa kellosta riippuvaista geeniekspressiota ja keuhkojen toiminnan normaaleja rytmejä, tehostettuja emphyseemaattisia ja vahingollisia vasteita. Tällä voi olla vaikutuksia hengitystievirusten aiheuttaman hengitystiesairauden vakavuuden ja pahenemisvaiheiden patobiologiaan. I nfluenssavirus, rinovirus, koronavirus, hengitystieoireyhtymävirus, parainfluenssa, adenovirus ja metapeumavirus kuuluvat niihin hengitystieviruksiin, joiden tiedetään aiheuttavan kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden (COPD) ja astman pahenemisvaiheita 1-4 . Hengitystievirusinfektiot aiheuttavat itse asiassa noin 50-70 prosenttia keuhkoahtaumatautipotilaiden akuuteista pahenemisvaiheista 5 . Keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheita seuraa usein myöhempi kliininen keuhkojen tilan heikkeneminen, mukaan lukien pakotetun uloshengitystilavuuden (FEV 1 ) merkittävä lasku sekunnissa ja lisääntynyt sairaalahoito tai kuolleisuus 6 . Tähän liittyy keuhkoahtaumataudin fenotyyppien, kuten yskän, kuumeen ja limanerityksen, paheneminen, jonka ajoitus riippuu biologisen kellon aktiivisuudesta. Sirkadiaaniset rytmit ovat biologisia värähtelyjä, jotka tapahtuvat lähes 24 tunnin jaksoissa ja jotka ovat synkronoituja tai sidoksissa ympäristön merkkeihin, kuten vuorokausisykliin 7 . Nämä rytmit ovat ilmentymä autoregulaarisesta molekulaarisesta oskillaattorista, joka koostuu toisiinsa kytkeytyneistä positiivisista ja negatiivisista transkriptiotekijöistä, joita kutsutaan yhteisesti kellogeeneiksi 8 . Nisäkkäillä keskeinen tahdistin, joka on paikallistettu hypotalamuksen etuosan suprachiasmaattiseen ytimeen (SCN), ohjaa fysiologian ja käyttäytymisen rytmejä ja synkronoi sisäisen ajoituksen ulkoisen ympäristön kanssa 7 . Keskuskellon lisäksi myös perifeerisissä kudoksissa, kuten maksassa, sydämessä ja keuhkoissa, on autonomisia sirkadiaanisia oskillaattoreita, jotka koordinoivat kudoskohtaisia solutoimintoja ja reaktioita ympäristöärsykkeisiin 7-12 . Esimerkiksi keuhkojen toiminnan sirkadiaaninen rytmi on osoitettu eläinmalleissa ja terveillä yksilöillä (korkeimmillaan keskipäivällä ja matalimmillaan varhain aamulla) [13] [14] [15] . Keskus- ja perifeeristen oskillaattorien koordinoitua ja synkronoitua toimintaa kutsutaan sirkadiaaniseksi ajoitusjärjestelmäksi 9,12 . On osoitettu, että leukosyyttien rekrytoitumista kudoksiin infektion jälkeen säätelee myös sirkadiaaninen ajoitusjärjestelmä 16, 17 . Esimerkiksi makrofageilla ja syöttösoluilla on voimakas sirkadiaanisen kellon ja proinflammatoristen sytokiinien geeniekspression rytmi 18, 19 . Immuuni- ja tulehdusparametrien suuruus vaihtelee vuorokaudenajan mukaan, ja sirkadiaanisen rytmin häiriöiden (kronodisruption) on arveltu vaikuttavan solujen toimintahäiriöihin ja kroonisten aineenvaihduntasairauksien, infektioiden ja tulehdussairauksien patogeneesiin 20-22 .

**Tulos**

Influenssa A -viruksesta riippuvainen keuhkokellon toiminnan muuttuminen hiiren COPD-mallissa.

**Esimerkki 1.5860**

Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) on kuolemaan johtava hermoston rappeutumissairaus, jolle on ominaista etenevä ylempien ja alempien motoneuronien rappeutuminen. Yksi ALS:n erityisistä kliinisistä piirteistä on alkamisiän laaja hajonta, joka johtuu todennäköisesti sisäisten ja ulkoisten tekijöiden erilaisista yhdistelmistä. Tutkimme, yhdistyvätkö nämä muuttavat tekijät yhteisiksi patogeneettisiksi reiteiksi, jotka johtavat joko taudin varhaiseen tai myöhäiseen puhkeamiseen. Tämä merkitsisi sellaisten fenotyyppisten biomarkkereiden tunnistamista, jotka voivat erottaa nämä kaksi ALS-potilaspopulaatiota toisistaan, sekä sellaisten merkityksellisten reittien tunnistamista, jotka olisi otettava huomioon terapeuttisessa interventiossa. Tätä tarkoitusta varten tehtiin erilainen proteomianalyysi perifeerisen veren mononukleaarisoluista (PBMC), jotka olivat peräisin 16:sta ALS-potilaasta, joiden taudin alkamisikä oli ≤55 vuotta, ja 16:sta ALS-potilaasta, joiden taudin alkamisikä oli ≥75 vuotta, sekä vastaavista terveistä kontrolleista. Tunnistimme 43 eri tavoin ilmentyvää proteiinia näissä kahdessa potilasryhmässä. Geeni-ontologia-analyysi osoitti, että proteiinien laskostumiseen ja stressivasteeseen liittyvät merkinnät rikastuivat merkittävästi. Seuraavaksi validoimme valitun määrän tähän funktionaaliseen ryhmään kuuluvia proteiineja 85 potilaalla ja 83 iän ja sukupuolen suhteen vastaavalla terveellä kontrollilla immunomäärityksillä. Validointitutkimuksen tulokset vahvistivat, että peptidyyliprolyyli-sis-trans-isomeraasi A:n (tunnetaan myös nimellä syklofiliini A), lämpösokkiproteiini HSP 90-alfa:n, 78 kDa:n glukoosisäädellyn proteiinin (tunnetaan myös nimellä BiP) ja proteiinien deglykaasin DJ-1:n taso oli alentunut varhain puhjenneen ALS-potilaan PBMC:ssä. Samanlaisia tuloksia saatiin myös kahden SOD1 G93A -hiirimallin PBMC:stä ja selkäytimestä, joissa tauti puhkesi varhain ja myöhään. Tämä tutkimus viittaa siihen, että erilainen kyky säännellä proteostaasiin osallistuvia proteiineja, kuten fidaasi- ja chaperoniproteiineja, voi olla perustana erilaiselle alttiudelle sairastua ALS:ään, ja se antaa aihetta kehittää terapeuttisia lähestymistapoja, joilla pyritään tehostamaan proteiinien laadunvalvontajärjestelmää.

**Tulos**

Fidaasi- ja chaperoniproteiinien alentuneet tasot liittyvät varhain alkavaan amyotrofiseen lateraaliskleroosiin.

**Esimerkki 1.5861**

Koronavirusten käänteisgeneettisistä järjestelmistä on tullut arvokkaita välineitä koronavirusinfektioiden molekyylibiologian tutkimiseen. Niitä on sovellettu rekombinanttien koronavirusten, valikoivien replikon-RNA:iden ja koronaviruspohjaisten vektorien tuottamiseen heterologista geeniekspressiota varten. Tässä esitetään kokoelma protokollia, jotka koskevat täyspitkän koronaviruksen cDNA:n tuottamista, kloonaamista ja muokkaamista käyttäen rokotevirusta kloonausvektorina. Kloonatun koronaviruksen cDNA:n perusteella kuvaamme rekombinanttien koronavirusten ja stabiilien, koronaviruksen replikon-RNA:ta sisältävien solulinjojen tuottamista. Alun perin rokotevirukseen perustuva käänteisgeneettinen järjestelmä luotiin ihmisen rekombinantti-koronaviruksen 229E tuottamiseksi. Sitä voidaan kuitenkin soveltaa myös muiden koronavirusten, kuten lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen, hiiren hepatiittiviruksen ja SARS-koronaviruksen, tuottamiseen.

**Tulos**

Rekombinantti-koronavirusten tuottaminen käyttämällä Vaccinia-virusta kloonausvektorina ja stabiileja koronaviruksen replikon-RNA:ta sisältäviä solulinjoja.

**Esimerkki 1.5862**

Maailmanlaajuinen ympäristömuutos tapahtuu niin nopeasti, että se vaikuttaa monien maapallon asukkaiden, myös ihmisten, terveyteen ja uhkaa heidän tulevaisuuttaan. Ilmaston lämpeneminen, ilman, veden ja maaperän saastuminen sekä hillitön metsäkato ovat johtaneet biologisen monimuotoisuuden romahtamiseen, mikä uhkaa niiden biofyysisten järjestelmien eheyttä, joista kaikki eliöt ovat riippuvaisia. Ympäristön tilan heikkenemisen perussyy on ihmisen liikakansoitus ja luonnonvarojen kestämätön kulutus ihmisyhteisön toimesta. Kaikki se, mitä olemme saavuttaneet lääketieteen ja kansanterveyden alalla, voi vaarantua, jos emme kiinnitä huomiota näihin nopeisiin ympäristömuutoksiin. Parantajina, ihmisinä ja biologisen yhteisön jäseninä meidän on laajennettava näkökulmaamme terveyteen ja sairauteen. Ellemme kiinnitä huomiotamme ekosysteemin vakauttamiseen ja korjaamiseen, ammatilliset ja henkilökohtaiset saavutuksemme terveydenhuollon ammattilaisina voivat mennä hukkaan. Terveydenhuoltopalvelujen tarjoajat - erityisesti lääkärit - voivat vaikuttaa asiaan omaksumalla ekosysteemin terveysnäkökulman ammattiamme harjoittaessamme. Auttamalla ihmisiä välttämään ei-toivottuja raskauksia, käyttämällä resursseja säästeliäästi ja olemalla mukana luonnossa voimme auttaa estämään niiden biologisten järjestelmien romahtamisen, joista me kaikki olemme riippuvaisia.

**Tulos**

Ekologinen muutos ja ihmislajin tulevaisuus: Voivatko lääkärit vaikuttaa asiaan? TAPAUSRAPORTTI

**Esimerkki 1.5863**

Toisin kuin aikuiset hiiret, nuoret AI]-hiiret kehittivät akuutin hepatiitin hiiren hepatiittiviruksen tyyppi 3:n tartunnan jälkeen. Nuorista eläimistä 100 prosenttia kuoli 4-5 päivän kuluttua tartunnasta, ja maksassa ja vatsakalvon eritteessä todettiin suuria viruspitoisuuksia. Infektoituneiden nuorten hiirten seerumissa ja vatsakalvon eritteessä todettiin hyvin alhaisia IFN-y-pitoisuuksia. Tämä oli ristiriidassa aikuisilla hiirillä havaittujen tasojen kanssa. Nuorten AI]-hiirten pernasolujen ja makrofagiviljelmien osoitettiin, toisin kuin aikuisten AI]-hiirten, olevan kykenemättömiä syntetisoimaan IFN-y:tä ja IFN-Ct/~:tä. Sekä nuorten että aikuisten AI]-hiirten makrofagit voitiin aktivoida eksogeenisella rekombinantti-IFN-y:llä tai IFN-a/~:llä, jolloin molemmat soluryhmät pystyivät rajoittamaan MHV3:n replikaatiota. Tulokset osoittavat, että immuunijärjestelmän kyky syntetisoida IFN-y:tä ja IFN-a/~:tä voi olla merkittävä tekijä AI]-hiirten iästä riippuvassa resistenssissä MHV3:a vastaan.

**Tulos**

Interferoni-gamma-interferonin aiheuttaman makrofagien aktivoitumisen merkittävä rooli hiiren hepatiittiviruksen tyyppi 3 -infektion aikana. II. Iästä riippuva resistenssi

**Esimerkki 1.5864**

Tartuntatautien maailmanlaajuinen leviäminen aiheuttaa valtavia uhkia ihmisille. Metapopulaatioverkkojen perinteiset heterogeeniset keskikenttämallit jättävät huomiotta eri tautitiloissa olevien yksilöiden heterogeenisuuden samanasteisissa osapopulaatioissa, mikä johtaa epätarkkuuteen taudin leviämisen ennustamisessa. Tässä asiakirjassa otamme huomioon samanasteisissa osapopulaatioissa olevien alttiiden ja tartunnan saaneiden yksilöiden heterogeenisuuden ja ehdotamme determinististä suljettua yleistä mallia Markovin prosessin mukaisesti metapopulaatioverkostoille tautien globaalin leviämisen tarkkaa kuvaamista varten. Sitten teemme yleisestä mallista suljetun esittämällä kaksi yleistä oletusta: kaksiulotteinen vakiojakauma ja kaksiulotteinen log-normaalijakauma, joista ensimmäinen vastaa heterogeenisen keskikentän mallia ja jälkimmäinen on painotettujen tavallisten differentiaaliyhtälöiden järjestelmä. Lisäksi teemme stabiilisuusanalyysin kahdelle suljetulle mallille ja havainnollistamme tuloksia numeerisilla simulaatioilla. Seuraavaksi suoritamme sarjan numeerisia simulaatioita ja stokastisia simulaatioita. Tulokset osoittavat, että yleinen mallimme laajentaa ja optimoi keskikenttämallia. Lopuksi tutkimme kokonaisliikkuvuusasteen vaikutuksia tautien leviämiseen ja havaitsemme, että oikea-aikainen ja kattava matkustusrajoitus alkuvaiheessa on tehokas tartuntatautien ehkäisy- ja valvontatapa.

**Tulos**

Tartuntatautimallin momenttisulku heterogeenisessa metapopulaatioverkossa

**Esimerkki 1.5865**

a b s t r a c t 5-Arylkarbamoyyli-2-metyyli-isoksatsolidiini-3-yyli-3-fosfonaatit on syntetisoitu N-metyyli-Cdietoksifosforyylinitronista ja N-arylaakryyliamideista hyvällä saannolla. Näin saatujen cis- ja trans-isoksatsolidiinifosfonaattien aktiivisuutta arvioitiin monenlaisia DNA- ja RNA-viruksia vastaan. Yhdelläkään yhdisteellä ei ollut viruksenvastaista aktiivisuutta subtoksisissa pitoisuuksissa. Isoksatsolidiinien, joissa fenyyli on korvattu halogeenilla (Ar = 2-F-C 6 H 4 ; 3-Br-C 6 H 4 ; ja 4-Br-C 6 H 4 ), on havaittu estävän L1210-, CEM- ja HeLa-solujen proliferaatiota IC 50:n ollessa 100-170 lM:n välillä.

**Tulos**

Uusien isoksatsolidiininukleotidianalogien suunnittelu, synteesi, antiviraalinen ja sytostaattinen arviointi karbamoyylilinkkerin kanssa

**Esimerkki 1.5866**

Kasvit ovat kehittyneet nykyaikaiseksi tuotantojärjestelmäksi, jolla tuotetaan rekombinanttiproteiineja - antigeenejä, joita voidaan käyttää alayksikkörokotteina. Tähän tarkoitukseen ihanteellisen kasviehdokkaan olisi kyettävä ylläpitämään vieraiden proteiinien korkeaa ilmentymistä ilman haitallisia vaikutuksia kasvuun ja kehitykseen. On myös tärkeää, että sillä on suuri biomassa, se on syötävä ja soveltuu pitkäaikaiseen varastointiin ja toimittamiseen. Tämä työ on osa pyrkimystä kehittää Cruciferae-pohjainen tuotantojärjestelmä, jossa käytetään siirtogeenisiä vihanneskasveja lehtikaalia ja kukkakaalia. Useita parametreja testattiin ja optimoitiin, jotta saataisiin aikaan tehokas ja vakaa muunnos näille vastahakoisille lajeille, joissa on tunnettujen virusantigeenien ekspressiokasetteja sisältäviä konstruktioita. Alkuperäistä menettelyä käyttäen saatiin siirtogeeninen lehtikaali cv Morris Heading, joka ilmentää runsaasti isorokkorokotekandidaattia (B5) lehdissä ja säilyttää normaalin fenotyyppinsä. Siirtogeeniset kukkakaalikasvit cv Early Snowball saatiin samanlaisella menetelmällä, ja niissä on havaittavissa olevia määriä SARS-koronaviruksen piikkiproteiinia (SARS-CoV S1) kypsän juustomassan kukkakaalin kukkakaalikudoksessa. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen raportti siirtogeenisten kaalikasvien tuottamisesta ja ensimmäinen onnistunut yritys käyttää näitä vihanneksia farmaseuttisten proteiinien tuotantoon. #

**Tulos**

Lehtikaali ja kukkakaali rekombinanttiantigeenien tuotantopohjana

**Esimerkki 1.5867**

Kriittisesti sairaiden potilaiden lääkkeiden annostelu on haastavaa, koska systeemisiin hoitoihin liittyvät lääkkeiden farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka ovat muuttuneet. Monien lääkehoitojen osalta hengityselimiä voidaan käyttää vaihtoehtoisena lääkkeenantoreittinä. Aerosolilääkkeiden antaminen voi tarjota monia etuja perinteiseen hoitoon verrattuna. Koska hengityselinsairaudet ovat yleisimpiä kriittisen sairauden syitä, aerosolihoito, jolla saadaan aikaan korkeat paikalliset lääkeainepitoisuudet ja minimaaliset systeemiset sivuvaikutukset, tekee tästä reitistä houkuttelevan vaihtoehdon. Tähän mennessä rajallinen näyttö on rajoittanut sen laajempaa käyttöä. Aerosolilääkehoidon tehokkuus riippuu lääkkeeseen liittyvistä tekijöistä (hiukkaskoko, molekyylipaino), laitteeseen liittyvistä tekijöistä, potilaaseen liittyvistä tekijöistä (hengitysteiden anatomia, hengitystavat) ja mekaaniseen ventilaatioon liittyvistä tekijöistä (kostutus, hengitystiet). Tässä katsauksessa yksilöidään merkitykselliset tekijät, joihin on kiinnitettävä huomiota, jotta voidaan optimoida aerosolilääkkeiden annostelu, jolla voidaan saavuttaa paremmat lääkepitoisuudet kohdepisteissä ja mahdollisesti parantaa kliinisiä tuloksia.

**Tulos**

Aerosolihoidon perusteet tehohoidossa

**Esimerkki 1.5868**

SARS:n ja OC43:n piikkiproteiinien solunsisäisen kulkeutumisen ja lokalisoitumisen tutkimukset osoittivat, että SARS:n piikkiproteiini on lokalisoitunut ER- tai ERGIC-kompartimenttiin ja OC43:n piikkiproteiini on lokalisoitunut pääasiassa lysosomiin. Erilainen lokalisaatio voidaan selittää signaalisekvenssillä. Sekvenssikohdistus Clustal W:n avulla osoittaa, että sytoplasman hännässä olevalla signaalisekvenssillä on tärkeä rooli piikkiproteiinin lokalisoinnissa. OC43-piikkiproteiinin sytoplasmisessa päätepisteessä on tunnistettu ainutlaatuinen GYQEL-motiivi, joka auttaa lokalisoitumaan lysosomissa, ja SARS-piikkiproteiinin sytoplasmisessa hännässä on tunnistettu uusi KLHYT-motiivi, joka auttaa ER- tai ERGIC-lokalisoitumaan. Tämä tutkimus valaisee hieman piikkiproteiinin sytoplasmisen hännän roolia solujen välisessä fuusiossa, koronaviruksen isäntäsolujen fuusiossa ja sitä seuraavassa patogeenisyydessä. [Sadasivan J, Singh M ja Sarma JD 2017 Koronaviruksen piikkiproteiinin sytoplasminen häntä sisältää solunsisäisiä kohdentumissignaaleja. J. Biosci. 42 231-244]

**Tulos**

Koronaviruksen piikkiproteiinin sytoplasman hännällä on solunsisäisiä kohdentumissignaaleja.

**Esimerkki 1.5869**

Ihmisen bocavirus (HBoV) on havaittu ensisijaisesti lapsilla, joilla on akuutti alempien hengitysteiden sairaus, mutta sen esiintyminen, kliininen profiili ja rooli RTD:n aiheuttajana eivät ole selvillä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia HBoV:n esiintyvyyttä ja mahdollista kliinistä merkitystä. Testasimme molekyylitestejä käyttäen 1352 nenänielunäytettä, jotka saatiin 1. lokakuuta 2017 ja 30. huhtikuuta 2018 välisenä aikana enintään 16-vuotiailta RTD:tä sairastavilta lapsilta, HBoV-DNA:n ja 20 muun hengitystiepatogeenin esiintymisen varalta kolmessa eri sairaalassa Belgiassa. HBoV todettiin 77 lapsella, joiden keski-ikä oli 10,6 kuukautta. Peräkkäiset näytteet olivat saatavilla 15 HBoV-positiivisesta lapsesta, ja neljällä heistä todettiin pysyvä HBoV-positiivisuus. Monoinfektio havaittiin kuudella lapsella. Neljä heistä oli syntynyt ennenaikaisesti ja sai tartunnan sairaalahoidon aikana vastasyntyneiden teho-osastolla. Vain yhdellä näistä kuudesta monoinfektoituneesta lapsesta todettiin HBoV:n aiheuttama toistuva hengityksen vinkuminen. Tämä lapsi kannettiin synnytykseen, ja hänellä oli korkea viruskuorma. Koinfektioita, useimmiten rinoviruksen (52,1 %) ja adenoviruksen (49,3 %) kanssa, havaittiin 72 potilaalla. Seitsemällätoista potilaalla, joilla HBoV:n viruskuormitus oli korkea tai korkeampi kuin sen kopatogeenien viruskuormitus, diagnosoitiin keuhkoputkien(oli)tis (n = 8), toistuva hengityksen vinkuminen (n = 8) tai episodinen hengityksen vinkuminen (n = 1). Tuloksemme viittaavat siihen, että HBoV-infektio korkealla viruskuormalla imeväisillä on yhteydessä hengityksen vinkumiseen (P = 0,013, Cramerin V = 0,613). Lyhenteet Bronchopulmonaalinen dysplasia CLD Krooninen keuhkosairaus CPAP Jatkuva positiivinen hengitystiepaine Cq Kvantitatiivinen sykli CRP C-reaktiivinen proteiini EV Enterovirus GI Gastrointestinaalinen HAdV

**Tulos**

Ihmisen bocavirusinfektio belgialaisilla lapsilla, joilla on hengitystiesairaus Ihmisen adenovirukset HBoV Ihmisen bocavirus HCoV-229E Ihmisen koronavirus 229E HCoV-HKU1 Ihmisen koronavirus HKU1 HCoV-NL63 Ihmisen koronavirus NL63 HCoV-OC43 Ihmisen koronavirus OC43 hMPV Ihmisen metapneumovirus Käsittely Editor

**Esimerkki 1.5870**

Tavoite - Lapsiveden (AF) viljelytekniikoiden käyttämisen suurimmat haasteet mikrobien mikrobiologisen invaasion diagnosoimiseksi lapsivesiontelossa (MIAC) ovat: 1) tulosten saaminen vaatii yleensä useita päiviä ja 2) monia ihmisen sairauksien patogeneesiin vaikuttavia organismeja on vaikea viljellä. Tässä vertailemme AF-viljelyn suorituskykyä MIAC:n diagnosointiin käytettävään uuteen tekniikkaan, jolla voidaan saada tuloksia kahdeksassa tunnissa yhdistämällä laaja-alainen reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio ja sähkösuihku-ionisaatiomassaspektrometria (PCR/ESI-MS) AF:ssä olevien bakteerien ja virusten genomisen materiaalin tunnistamiseksi ja kvantifioimiseksi. Menetelmät-AF-näytteet, jotka saatiin transabdominaalisella lapsivesipunktiolla 142 naiselta, joilla oli ennenaikainen synnytys (PTL) ja ehjät kalvot, analysoitiin viljelytekniikoilla (aerobiset, anaerobiset ja genitaalimykoplasmat) sekä PCR/ESI-MS:llä. Lapsivesitulehduksen [AF Interleukin 6 (IL-6) -pitoisuus ≥ 2,6 ng/ml], akuutin histologisen korioamnioniitin, spontaanin ennenaikaisen synnytyksen ja perinataalikuolleisuuden esiintyvyyttä ja suhteellista suuruutta tarkasteltiin näiden kahden testin tulosten perusteella. Tulokset-1) MIAC:n esiintyvyys potilailla, joilla oli ennenaikainen synnytys ja ehjät kalvot, oli 7 % tavanomaisilla viljelytekniikoilla ja 12 % PCR/ESI-MS:llä; 2) seitsemällä kymmenestä potilaasta, joilla oli positiivinen AF-viljely, oli myös positiivinen PCR/ESI-MS [≥17 genomiekvivalenttia per PCR-reaktiokuoppa (GE/kuoppa)] 3) potilailla, joilla oli positiivinen PCR/ESI-MS (≥17 GE/kuoppa) ja negatiiviset AF-viljelyt, oli huomattavasti suurempi osuus intra-amnionoottista tulehdusta ja histologista akuuttia korioamnioniittia, lyhyempi synnytysväli [mediaani (interkvartiiliväli-IQR)] ja jälkeläisillä suurempi perinataalikuolleisuuden riski kuin naisilla, joilla molemmat testit olivat negatiivisia [90 % (9/10) vs. 32 % (39/122); (p<0,001); 70 % (7/10) vs. 35 % (39/112); (p=0,04); 1 (IQR: <1 -2) päivää vs. 25 (IQR: 5 -51) päivää; (p=0,002); OR: 5,6; 95 % CI: 1.4 -22, vastaavasti]; 5) näissä tekijöissä ei ollut merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli positiivinen PCR/ESI-MS (≥17 GE/kuoppa) ja joilla oli negatiiviset AF-viljelyt, verrattuna niihin, joilla oli positiiviset AF-viljelyt; ja 6) PCR/ESI-MS:llä havaittiin virusten genomista materiaalia kahdella potilaalla (1,4 %). Lapsivesi-infektion nopea diagnosointi on mahdollista PCR/ESI-MS:n avulla, joka voi antaa tuloksia 8 tunnin kuluessa; 2) tulehduksen biomarkkereiden ja PCR/ESI-MS:n yhdistetty käyttö mahdollistaa spesifisten bakteerien ja virusten nopean tunnistamisen naisilla, joilla on ennenaikainen synnytys ja lapsivesi-infektio; ja 3) tämä lähestymistapa voi mahdollistaa oikea-aikaisten ja spesifisten toimenpiteiden antamisen infektioiden aiheuttaman ennenaikaisen synnytyksen aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseksi. Avainsanat laajamittainen reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio ja sähkösuihku-ionisaatiomassaspektrometria; lapsivesitulehdus; ennenaikainen synnytys Romero ym.

**Tulos**

Uusi molekyylimikrobiologinen mikrobiologinen tekniikka mikrobien tunkeutumisen ja lapsivesi-ontelon sisäisen infektion nopeaa diagnosointia varten ennenaikaisessa synnytyksessä, jossa kalvot ovat ehjät NIH Public Access (NIH Public Access)

**Esimerkki 1.5871**

Uusien edullisten inaktivoitujen poliovirukseen perustuvien rokotteiden (IPV) kehittäminen on ensisijaisen tärkeää, ja sitä tarvitaan polion hävittämiseksi. Lisäksi tällainen rokote on ainoa realistinen poliorokote hävittämisen jälkeisenä aikana. Yksi tapa vähentää rokotteen kustannuksia on lisätä immunogeenisuutta käyttämällä adjuvantteja. CAF01-adjuvantti on aiemmin osoittautunut turvalliseksi ja tehokkaaksi adjuvantiksi useiden antigeenien kanssa, ja tässä osoitamme, että hiirillä CAF01:llä formuloitu IPV sai aikaan lisääntyneen systeemisen suojaavan immuniteetin, jota mitattiin seerumin sitoutumis- ja neutralisaatiovasta-ainetittereillä. CAF01 vaikutti myös IPV:tä vastaan saadun soluvasteen ja humoraalisen vasteen kinetiikkaan siten, että se tuotti nopeamman ja voimakkaamman vasteen, jota hallitsivat IgG2a-, IgG2b- ja IgG2c-isotyypit sekä IFN-c/IL-2:ta erittävät IPV-spesifiset T-solut. Koska suoliston immuniteetti on myös poliorokotteiden ensisijainen tavoite, esitämme rokotusstrategian, joka perustuu samanaikaiseen ihon sisäiseen ja lihaksensisäiseen aloitusrokotukseen, joka synnyttää suoliston immuunivasteen poliovirusta vastaan. Kaiken kaikkiaan IPV-CAF01-valmiste on uusi lupaava rokote poliota vastaan, joka kykenee luomaan vahvan humoraalisen ja soluvälitteisen immuniteetin poliovirusta vastaan.

**Tulos**

Annoksen säästämisen aikaansaaminen inaktivoidulla polioviruksella, joka on muotoiltu adjuvanttina CAF01:ssä

**Esimerkki 1.5872**

Tässä työssä ehdotamme tietoihin perustuvaa ikärakenteista, väestölaskentaan perustuvaa SIRD-tyyppistä epidemiologista mallia, jolla voidaan ennustaa COVID-19:n leviämistä Brasiliassa. Mallinnamme nykyistä skenaariota, jossa koulut ja yliopistot on suljettu, yli kuusikymppiset ihmiset on siirretty sosiaaliseen etäisyyteen ja vapaaehtoinen kotikaranteeni, osoittaaksemme, että terveydenhuoltojärjestelmän suojaaminen ei vieläkään riitä, kun sairaaloiden tehohoitoyksiköiden kysyntä lasketaan eksplisiittisesti. Osoitamme myös, että kiireellinen intensiivinen karanteeni saattaa olla ainoa ratkaisu, jolla voidaan välttää terveydenhuoltojärjestelmän romahtaminen ja näin ollen minimoida kuolemantapausten määrä. Toisaalta osoitamme, että jo määrättyjen valvontatoimenpiteiden lieventäminen lähipäivinä olisi katastrofaalista. . CC-BY 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavilla tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Terveydenhuoltojärjestelmän epäonnistumisen ennustaminen Brasiliassa erilaisten interventiostrategioiden keskellä.

**Esimerkki 1.5873**

Kaksi tutkimusta H5N1-lintuinfluenssaviruksista, jotka oli muunnettu geneettisesti siten, että ne olisivat tarttuvia frettien välillä, ovat osoittautuneet hyvin kiistanalaisiksi. Näiden influenssan tarttumista koskevien tutkimusten merkityksestä ja mahdollisista "kaksikäyttötutkimuksen" vaikutuksista on eriäviä mielipiteitä. Vielä ei ole päästy yksimielisyyteen siitä, miten nämä huolenaiheet olisi tasapainotettava. Yhdysvaltojen kansallinen bioturvallisuuden tieteellinen neuvoa-antava lautakunta (National Science Advisory Board for Biosecurity) ei suositellut tutkimusten aiempien, vähemmän täydellisten versioiden välitöntä julkaisemista, mutta sittemmin se suositteli täydellisempien käsikirjoitusten julkaisemista.

**Tulos**

H5N1-lintuinfluenssavirusten muuntaminen ihmisen sopeutumisen tutkimiseksi

**Esimerkki 1.5874**

Akuutit hengitystieinfektiot ovat merkittävä taakka lasten pitkäaikaishoidossa. Analysoimme ARI:n taloudellisia vaikutuksia vuosina 2012-2013. Hengitystieinfektioihin liittyvät kustannukset hengitystieviruskauden aikana olivat kymmenen kertaa suuremmat kuin ei-hengitystieviruskauden aikana, 31 224 dollaria ja 3242 dollaria tuhatta potilaspäivää kohti (P < 0Á001). ARI on raskas taakka lasten pitkäaikaishoitolaitoksille paitsi siihen liittyvän sairastuvuuden ja kuolleisuuden myös ennaltaehkäisyn suurten taloudellisten kustannusten vuoksi. Please cite this paper as: Murray et al. (2016) Akuuttien hengitystieinfektioiden välittömät kustannukset lasten pitkäaikaishoitolaitoksessa. Influenza and Other Respiratory Viruses 10(1), 34-36.

**Tulos**

Akuuttien hengitystieinfektioiden välittömät kustannukset lasten pitkäaikaishoidon laitoksessa.

**Esimerkki 1.5875**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, miten rektaalinen lapsivesipussin tunnustelu (ASP) tiineyden diagnosoimiseksi alkion myöhäisvaiheessa vaikuttaa tiineyden menetykseen, poikimakertaan ja vastasyntyneiden vasikoiden poikkeavuuksiin. Kontrolloidussa, satunnaistetussa, estetyssä ja sokeassa kokeessa oli 680 lypsävää tiinehtyvää lypsylehmää, joilla oli elinkelpoinen alkio, joka oli diagnosoitu transrektaalisen ultraäänitutkimuksen avulla. Tutkimukseen valittiin kaksi lypsykarjatilaa (tila A ja tila B). Kummallakin tilalla lehmät jaettiin satunnaisesti kontrolli- (CON) ja ASP-ryhmiin. CON-ryhmässä tiineyttä ei diagnosoitu peräsuolen tunnustelun avulla. ASP-tutkimukset suoritti yksi kokenut eläinlääkäri päivien 34 ja 45 välisenä aikana astutuksen jälkeen. Kaikki lehmät arvioitiin uudelleen transrektaalisen ultraäänitutkimuksen avulla vain 2-4 viikkoa myöhemmin. Laskettiin kaksi poikimakerrointa: poikimakerroin 1 (lehmät, jotka poikivat alkuperäisestä määrästä tiineitä lehmiä) ja poikimakerroin 2 (lehmät, jotka poikivat lehmistä, jotka olivat tiineinä uusintatutkimuksen yhteydessä). Tilalla A varhaisen tiineyden menetyksen prosenttiosuus oli 11,5 % (19 165:stä) ja 13,2 % (24 182:sta) CON- ja ASP-ryhmissä (P ¼ 0,64). Tilalla B ennenaikaisen tiineyden menetyksen prosenttiosuus oli 11,2 % (19 170:stä) CON-ryhmässä ja 8,8 % (14 159:stä; P ¼ 0,48) ASP-ryhmässä. Tilalla A myöhäisen tiineyden menetyksen prosenttiosuus oli 7,6 % (11 eläintä 145:stä) CON-ryhmässä ja 5,5 % (8 eläintä 155:stä; P ¼ 0,39) ASP-ryhmässä. Tilalla B myöhäisen tiineyden menetyksen prosenttiosuus oli 3,7 % (5 137:stä) CON-ryhmässä ja 6,3 % (8 127:stä; P ¼ 0,32) ASP-ryhmässä. Tilalla A varhaisraskauden menetys oli suurempi kuin myöhäisraskauden menetys (12,4 % vs. 6,3 %; P ¼ 0,01), ja tilalla B havaittiin sama suuntaus (10,0 % vs. 4,9 % varhaisraskauden ja 4,9 % myöhäisraskauden menetyksissä; P ¼ 0,02). Tilalla A poikimakerroin 1 oli 81,2 % (134 eläintä 165:stä) CON-ryhmässä ja 80,8 % (147 eläintä 182:sta; P ¼ 0,92) ASP-ryhmässä. Poikimisprosentti 2 oli samoissa ryhmissä 92,4 % (134 145:stä) ja 94,8 % (147 155:stä) (P ¼ 0,68). Tilalla B poikimakerta 1 oli 77,7 % (132 eläintä 170:stä) CON-ryhmässä ja 74,8 % (119 eläintä 159:stä; P ¼ 0,55) ASP-ryhmässä. Samojen ryhmien poikimakerrat 2 olivat 87,4 % (132 151:stä) ja 82,1 % (119 145:stä) (P ¼ 0,20). Kaksi naaraspuolista vasikkaa, joilla oli atresia coli, oli

**Tulos**

Peräsuolen kautta tapahtuvan lapsivesipussin tunnustelun avulla tehtävän varhaisen tiineyden diagnosoinnin vaikutus tiineyden menetykseen, poikimakertaan ja vastasyntyneiden lypsävasikoiden poikkeavuuksiin.

**Esimerkki 1.5876**

Henkilökohtaisia suojavarusteita (PPE) tarvitaan kipeästi terveydenhuollon toimintaympäristöissä 33 COVID-19-pandemian aikana. Erityisesti kertakäyttöisiä N95-kertakäyttöisiä kasvonsuojaimia on ollut vain rajoitetusti 34 saatavilla. Olemme kehittäneet ruiskuvaletun, autoklavoitavan, skaalautuvan ja mukautuvan (iMASC) 35 järjestelmän aerosolipohjaista suojausta varten. iMASC-järjestelmä on suunniteltu uudelleenkäytettäväksi nestemäiseksi 36 silikonikumista valmistetuksi naamariksi, jossa on kertakäyttöiset N95-suodatinpatruunat, jotka sopivat useimpiin kasvojen kokoihin ja muotoihin. 37 Tämä järjestelmä vähensi N95-suodattimen määrää säilyttäen samalla hengittävyyden ja istuvuuden. Käyttämällä äärellisten 38 elementtien analyysiä osoitimme maskin muodonmuutokset ja reaktiovoimat kahdenkymmenen 39 eri käyttäjän kasvokuvausten perusteella. Lisäksi validoimme nämä havainnot onnistuneella sovitustestauksella 40 kahdellakymmenellä osallistujalla prospektiivisessa kliinisessä tutkimuksessa. iMASC-järjestelmällä on mahdollisuus suojata 41 terveydenhuollon työntekijöitä uudelleenkäytettävällä N95-vertailukelpoisella kasvonaamarilla, joka on nopeasti skaalattavissa. 42 Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Ruiskuvalettu autoklavoitava, skaalautuva ja mukautuva (iMASC) järjestelmä aerosolipohjaista 2 suojausta varten 3 4

**Esimerkki 1.5877**

Syklodekstriineillä (CyD) on vielä nykyäänkin luonnollisen makrosyklisen yhdisteen kuva, joka on suurelta osin hallitsevassa asemassa muodostettaessa inkluusiokomplekseja pienten hydrofobisten molekyylien kanssa. Viimeisten 10 vuoden aikana alan edistysaskeleet ovat mahdollistaneet yhä kehittyneempien CyD-johdannaisten tuottamisen, mikä mahdollistaa yksinkertaisen pääsyn alkuperäisiin ja parempiin CyD-pohjaisiin geeninsiirtojärjestelmiin mittakaavassa. Lisäksi mahdollisuus yhdistää kovalenttisia ja supramolekulaarisia lähestymistapoja tarjoaa uusia mahdollisuuksia räätälöityjen CyD-pohjaisten nanohiukkasten suunnitteluun niiden transfektiokyvyn ja geeninsiirron parantamiseksi soluissa. Tässä selostuksessa kuvaamme viimeaikaisia edistysaskeleitamme uuden CyD-pohjaisen G0 (sukupolvenumero) -ydindendrimeerin rakentamisessa, joka on skaalattavissa CyD-oligomeereiksi strategialla, jossa käytetään protonoituvia guanidiiniketjuja ja jonka konseptia voidaan yleistää CyD-esipäällystettyjen dendrimeerien kokoamiseen. Synteettinen strategia perustuu alkuperäiseen Staudinger-Aza-Wittigin tandemkytkentäreaktioon. Esitämme pääpiirteittäin erilaisia analyyttisiä strategioita CyD-ODN (syklodekstriini-oligodeoksinukleotidi) -kompleksien karakterisoimiseksi. Niistä kapillaarielektroforeesia (CE) käytettiin CyD-siRNA- ja CyD-DNA-kompleksien täydelliseen karakterisointiin, ja se osoittautui erittäin houkuttelevaksi menetelmäksi, jonka etuina ovat alhainen näytteen kulutus, nopea analyysinopeus ja korkea tehokkuus, jotka tekevät tästä tekniikasta tärkeän työkalun assosiaatiovakion mittaamiseen. Lopuksi esittelemme erilaisia biologisia menetelmiä, joita voidaan käyttää in vitro geenin kuljettamisen tutkimiseen, ja tarkemmin sanottuna menetelmiä, joita olemme suorittaneet arvioidaksemme alkuperäisen mallimme bis-guanidinium-tetrakis-␤-syklodekstriinisen dendrimeerisen tetrapodin kykyä kuljettaa tehokkaasti DNA:ta tai siRNA:ta eukaryoottisoluissa.

**Tulos**

Suunniteltujen syklodekstriini-työkalujen kiinnostavuus geenien toimittamisessa ଝ Intérêt des outils cyclodextrines-modèles dans la délivrance de gènes (kiinnostavuus syklodekstriinimallit geenien toimittamisessa)

**Esimerkki 1.5878**

Useimmat ihmisiin tarttuvat koronavirukset aiheuttavat lieviä tauteja, kun taas SARSiin (vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään) liittyvä koronavirus on erittäin vaarallinen taudinaiheuttaja. Tässä raportoidaan serologisen määrityksen kehittämisestä ihmisen koronavirusten (HCoV) vasta-aineiden osoittamiseksi, joka perustuu kaikkien tunnettujen patogeenisten kantojen (229E, NL63, OC43, HKU1, SARS) rekombinantti-nukleokapsidi (N)-proteiineihin. Uusi immunomääritys on erittäin hyödyllinen epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa nukleiinihappodiagnostiikan käyttö on usein rajallista. Puhdistetut rekombinanttiantigeenit immobilisoitiin nitroselluloosakalvoille ja niitä käytettiin linja-immunomäärityksessä, joka mahdollistaa vasta-aineiden nopean havaitsemisen viidelle eri HCoV:lle yhdessä kokeessa. Määrityksen arviointia varten analysoitiin seeruminäytteitä 229E- tai OC43-tartunnan saaneilta henkilöiltä (akuutti/konvalesenssi), toipuneilta SARS-potilailta ja terveiltä luovuttajilta. Nukleokapsidille (N) spesifisen immunoglobuliini G:n (IgG) seulonta toipilasseerumissa saavutti 100 prosentin herkkyyden. Tämän uuden tekniikan avulla havaitsimme, että äskettäin tunnistetut NL63 ja HKU1 vaikuttavat merkittävästi koronavirusinfektioiden yleiseen spektriin. Mahdollisesti ristiinreagoivia vasta-ainevasta-aineita havaittiin 229E- ja OC43-seerumipareilla. Tämän määrityksen potentiaali voitiin kuitenkin selvästi osoittaa käyttämällä SARS-positiivisia seeruminäytteitä, joissa ei havaittu epäspesifistä sitoutumista muiden HCoV:iden nukleokapsideihin. Tämä koronavirus-kantaspesifinen linja-immunomääritys on tehokas väline serologiseen diagnostiikkaan.

**Tulos**

Rekombinantti-nukleokapsidiproteiineja hyödyntävä linja-immunomääritys ihmisen koronavirusten vasta-aineiden osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.5879**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) ei ole ainoastaan huono tyypin I interferonin indusoija, vaan se estää myös tyypin I interferonin tehokkaan induktion sian tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) ja synteettisten dsRNA-molekyylien, Poly I:C:n, avulla. Mekanistinen perusta, jonka avulla PRRSV häiritsee tyypin I interferonin induktiota sen luonnollisissa isäntäsoluissa, on kuitenkin vielä huonommin määritelty. Tämän katsauksen tarkoituksena on tehdä yhteenveto tärkeimmistä havainnoista, jotka tukevat tyypin I interferonin transkription jälkeistä kontrollia sen luonnollisissa isäntäsoluissa, ja ehdottaa translaatiokontrollin mahdollista roolia PRRSV:n aiheuttaman tyypin I interferonin induktion säätelyssä.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen aiheuttaman tyypin I interferoni-induktion transkription jälkeinen valvonta sen luonnollisissa isäntäsoluissa.

**Esimerkki 1.5880**

Nanoteknologian ja lääketieteen sovellusten RNA-tekniikka on jännittävä nouseva tutkimusala. RNA:lla on luonnostaan nanometrin mittakaavassa määriteltyjä ominaisuuksia, ja se on erityisen kiinnostava ehdokas tällaisiin sovelluksiin, koska sen rakenne ja toiminta ovat hämmästyttävän monimuotoisia, joustavia ja monipuolisia. Erityisesti siRNA:n nykyinen käyttö sairauteen vaikuttavien kohdegeenien vaimentamiseen on herättänyt suurta innostusta tiedeyhteisössä. SiRNA-pohjaisten terapeuttisten aineiden kiinnostus ja nopea kehitys on lisääntynyt, koska ne kykenevät alentamaan geenien ilmentymistä sekvenssispesifisesti ajallisesti ja spatiaalisesti kontrolloidusti. Vaikka geenien vaimentamismenetelmät on saatu aikaan erittäin tehokkaasti ja spesifisesti in vitro, nukleiinihappojen tehokas toimittaminen tiettyihin soluihin in vivo on ollut RNA-terapioiden este. Tässä artikkelissa käsitellään erilaisia RNA-pohjaisia lähestymistapoja ihmisten sairauksien diagnosointiin, ennaltaehkäisyyn ja hoitoon, ja siinä keskitytään viimeisimpään kehitykseen siRNA:n ei-virusmuotoisten kantajien kehittämisessä in vivo -jakelua varten. Lisäksi käsitellään siRNA-terapian sovelluksia ja haasteita sekä mahdollisia ratkaisuja näihin ongelmiin ja lähestymistapoja, joiden avulla phi29 pRNA-pohjaisia vektoreita voidaan käyttää polyvalentteina kantajina siRNA:n, ribosyymien, lääkkeiden tai muiden terapeuttisten aineiden spesifiseen toimittamiseen tiettyihin soluihin hoitoa varten.

**Tulos**

RNA:n muokkaaminen kohdennettua siRNA:n toimittamista ja lääketieteellisiä sovelluksia varten ☆

**Esimerkki 1.5881**

Tässä artikkelissa analysoidaan viivästynyttä SEIR-epidemiamallia, jossa latentit ja tartunnan saaneet tilat ovat tarttuvia. Mallilla on globaalisti asymptoottisesti stabiili tauditon tasapaino aina, kun tietty epidemiologinen kynnysarvo, jota kutsutaan peruslisääntymisluvuksi R 0 , on pienempi tai yhtä suuri kuin yksikkö. Tutkimme aikaviiveen vaikutusta endeemisen tasapainon stabiilisuuteen, kun R 0 > 1. Annamme kriteerit, jotka varmistavat, että endeeminen tasapaino on asymptoottisesti stabiili kaikilla aikaviiveillä ja että Hopfin bifurkaatio tapahtuu, kun aikaviive ylittää kriittisen arvon. Annamme kaavat Hopfin bifurkaatioiden suunnalle ja bifurkaatioperiodisten ratkaisujen stabiilisuudelle soveltamalla normaalimuodon teoriaa ja funktionaalisten differentiaaliyhtälöiden keskipisteen moninaisuuden reduktiota. Analyyttisten tulosten havainnollistamiseksi esitetään numeerisia simulaatioita.

**Tulos**

Viivästetyn SEIR-epidemiamallin Hopfin bifurkaatioanalyysi, jossa tartuntavoima on piilevässä ja tartunnan saaneessa jaksossa.

**Esimerkki 1.5882**

Taustaa: Hengitystieinfektioita aiheuttavat monet eri taudinaiheuttajat, mutta oireet ovat useimmiten samankaltaisia. Siksi aiheuttajavirusten ja -bakteerien tunnistaminen on mahdollista vain käyttämällä multipleksi-PCR:ää tai useita rinnakkaisia monopleksi-PCR-testejä. Menetelmät: Kolmen multipleksi-PCR-määrityksen, RespiFinder-19:n, RespiFinder-SMART-22:n ja xTAG-Respiratory-Virus-Panel-Fast-Assay (RVP), analyyttistä herkkyyttä verrattiin monopleksi-reaaliaikaiseen PCR:ään, jossa käytettiin kvantifioitua standardoitua kontrollimateriaalia. Kaikki määritykset sisältävät yleisimmät hengitystiepatogeenit. Tulokset: Multiplex-määritysten analyyttisen herkkyyden vertailemiseksi näytteisiin inokuloitiin 13 erilaista kvantifioitua virusta välillä 10 1 - 10 5 kopiota/ml. Rhinoviruksen osalta saatiin yhteneväiset tulokset, kun taas RVP havaitsi influenssaviruksen, RSV:n ja hMPV:n useammin pieninä pitoisuuksina. RespiFinder-19 ja RespiFinder-SMART-22 osoittivat suurempaa analyyttistä herkkyyttä adeno- ja koronaviruksille, kun taas RVP ei kyennyt havaitsemaan adeno- ja koronaviruksia pitoisuuksissa 10 4 kopiota/ml. RespiFinder-19 ja RespiFinder-SMART-22A eivät osoittaneet influenssaviruksia (10 4 kopiota/ml) ja RSV:tä (10 3 kopiota/ml). Kaikki 13 virusta havaittiin yhdessä näytteessä vain monopleksi-PCR:llä. Eri virusten välisten mahdollisten kilpailevien monistumisreaktioiden analysoimiseksi näytteisiin inokuloitiin lisäksi vain 4 eri virusta yhdessä näytteessä. Verrattuna 13 viruksen rinnakkaiseen havaitsemiseen havaittiin vain vähän eroja. Hengitystievirusten esiintyvyyttä verrattiin mekaanisesti ventiloitujen potilaiden henkitorven eritenäytteissä (n = 100) talvella (n = 50) ja kesällä (n = 50). Talvella hengitystieviruksia havaittiin RespiFinder-19-menetelmällä 32 TS-näytteessä (64 %), kun taas RVP-menetelmällä havaittiin vain 22 %. Yleisimmät virukset olivat adenovirus (32 %) ja PIV-2 (20 %). RespiFinder-19:llä havaittiin useita infektioita 16 TS-näytteessä (32 %). Kesällä infektioita todettiin vähemmän (RespiFinder-19: 20 %; RVP: 6 %). Kaikki positiiviset tulokset varmennettiin monoplex PCR:llä. Päätelmät: Multiplex-PCR-testeillä voidaan testata kerralla laaja taudinaiheuttajien kirjo. Moninkertaisesti inokuloitujen näytteiden analyysi paljasti, että kolmella testillä havaitut virustyypit painottuivat eri tavoin. Kliinisten näytteiden analyysi osoitti, että RespiFinder-19-testillä havaittujen virusten yhteneväisyys oli suuri verrattuna monoplex-testeihin.

**Tulos**

Kolmen multipleksi-PCR-määrityksen vertailu hengitystievirusinfektioiden osoittamiseksi: xTAG-hengitystieviruspaneelin nopean määrityksen, RespiFinder 19 -määrityksen ja RespiFinder SMART 22 -määrityksen arviointi.

**Esimerkki 1.5883**

Tässä katsauksessa tuodaan esiin pääkohdat, jotka nousivat esiin isirv-Antiviraaliryhmän 3. konferenssissa - edistysaskeleet kliinisessä hoidossa pidetyistä esityksistä ja keskusteluista. Konferenssissa käsiteltiin uusia influenssaviruksia ja mahdollisia pandemioita ja keskusteltiin uusista/lupaa edeltävistä terapeuttisista lääkkeistä sekä tällä hetkellä hyväksytyistä viruslääkkeistä ja rokotteista influenssan torjumiseksi. Konferenssissa tuotiin esiin ajankohtaisia tietoja muiden kuin influenssavirusten, kuten MERS-CoV:n, hengitysteiden synktioviruksen (RSV) ja rinovirusten, hyväksytyistä ja uusista hoitomuodoista sekä hengitystieinfektioita sairastavien immuunipuutteisten potilaiden hoidon haasteista.

**Tulos**

Yleiskatsaus 3. isirv-Antiviraaliryhmän konferenssiin - edistysaskeleet kliinisessä hoidossa

**Esimerkki 1.5884**

Nisäkkäiden keskushermoston (CNS) hermosolut ovat tärkeä ja suurelta osin uusiutumaton solupopulaatio. Näin ollen virusinfektiot, jotka johtavat hermosolujen köyhtymiseen joko viruslyysin tai sytolyyttisen immuunivasteen indusoitumisen kautta, johtavat todennäköisesti syvään neurologiseen vajaatoimintaan. Monet virusinfektiot, jotka johtavat kudostuhoon muualla isännässä, aiheuttavat kuitenkin vain vähän avoimia oireita keskushermostossa, vaikka viruksen ilmentyminen on helposti havaittavissa. Tämä havainto on johtanut spekulaatioon, että neuroneilla on strategioita, joilla rajoitetaan muuten sytopatiaa aiheuttavien virusten lisääntymistä ja leviämistä. Nämä strategiat joko suosivat viruksen poistumista ilman merkittävää hermosolukatoa tai edistävät ei-sytolyyttisten pysyvien infektioiden syntymistä. Tässä katsauksessa käsitellään joitakin näistä strategioista ja painotetaan sitä, miten tällaiset selviytymismenetelmät vähentävät keskushermoston neuropatologian mahdollisuutta. Taustaa: Virushiukkanen vs. infektiivinen hiukkanen

**Tulos**

Neuronaaliset selviytymisstrategiat RNA-virusinfektion edessä

**Esimerkki 1.5885**

Ebolavirukset ovat kansanterveydellinen uhka erityisesti Keski- ja Länsi-Afrikassa. Ebolavirusten leviämisen edellyttämät isäntäsolutekijät voivat olla viruslääkkeiden torjuntakohteita. Lektiinien, TAM-reseptorityrosiinikinaasien (Tyro3, Axl, Mer), T-solujen immunoglobuliini- ja musiinidomeeniproteiinien (TIM), integriinien ja Niemann-Pick C1:n (NPC1) on raportoitu edistävän ebolavirusten pääsyä tiettyihin solujärjestelmiin. Tekijät, joita ebolavirukset käyttävät tunkeutuakseen makrofageihin, jotka ovat viruksen tärkeimpiä kohteita, ovat kuitenkin huonosti määriteltyjä. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että mannoosispesifiset lektiinit, TIM-1 ja Axl lisäävät kulkeutumista tiettyihin solulinjoihin, mutta ne eivät vaikuta Ebolaviruksen (EBOV) - glykoproteiinin (GP) aiheuttamaan makrofagien transduktioon. Sitä vastoin Merin, integriini αV:n ja NPC1:n ilmentymistä tarvitaan tehokkaaseen GP-välitteiseen transduktioon ja EBOV-infektioon makrofageissa. Nämä tulokset määrittelevät solutekijät, jotka EBOV kaappaa päästäkseen makrofageihin, ja kun otetaan huomioon, että Mer ja integriini αV edistävät apoptoottisten solujen fagosytoosia, ne tukevat käsitystä, jonka mukaan EBOV käyttää apoptoottista jäljittelyä tunkeutuakseen kohdesoluihin.

**Tulos**

Ebola-viruksen makrofageihin pääsyn analysointi

**Esimerkki 1.5886**

Geneettisellä taustalla voi olla tärkeä rooli SARS-CoV-infektion ja SARSin kehittymisessä. Löysimme useita proteiineja, jotka voivat olla vuorovaikutuksessa SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) nukleokapsidiproteiinin kanssa. a-2-Heremans-Schmid Glykoproteiini (AHSG), jota tarvitaan makrofagien deaktivoitumiseen endogeenisten kationien vaikutuksesta, liittyy tulehduksen säätelyyn. Sytokromi P450 perheen 3A (CYP4F3A) on v-oksidaasi, joka inaktivoi leukotrieeni B4:ää (LTB4) ihmisen neutrofiileissä ja maksassa. Tutkimme näiden kahden tulehdukseen liittyvän geenin polymorfismien ja SARSin kehittymisen välistä yhteyttä. Näiden kahden geenin linkitysepätasapainokartat (LD-kartat) rakennettiin Haploview-ohjelmalla käyttäen HapMapin CHB+JPT-tietoja (versio 2). Yhteensä valittiin ja genotyypiteltiin kymmenen tag-SNP:tä. Guangzhoun kohorttitutkimuksessa iän ja sukupuolen säätämisen jälkeen kaksi AHSG:n SNP:tä ja yksi CYP4F3:n SNP havaittiin liittyvän SARS-alttiuteen: rs2248690 (mukautettu kertoimen suhde [AOR] 2,42; 95 prosentin luottamusväli [CI] 1,30-4,51); rs4917 (AOR 1,84; 95 prosentin CI 1,02-3,34); ja rs3794987 (AOR 2,01; 95 prosentin CI 1,10-3,68). Yhteyden validoimiseksi edelleen kymmenen tunnisteen SNP:tä genotyypitettiin Pekingin kohortissa. Kun ikä ja sukupuoli oli korjattu, vain rs2248690:n (AOR 1,63; 95 % CI 1,30-2,04) havaittiin olevan yhteydessä SARS-alttiuteen. Näiden kahden tutkimuksen yhdistetty analyysi vahvisti, että AHSG:n SNP rs2248690 on alttiusmuunnos (AOR 1,70; 95 % CI 1,37-2,09). Myös rs2248690:n genotyyppitietojen tilastollinen analyysi HCW-kohortin potilaiden ja terveiden kontrolliryhmien keskuudessa, jotka kaikki olivat samalla tavalla altistuneet SARS-virukselle, tuki tuloksia. Lisäksi SNP rs2248690 vaikutti AHSG-promoottorin transkriptioaktiivisuuteen ja sääteli siten AHSG-seerumin AHSG-tasoa. Näin ollen tutkimuksemme osoitti, että rs2268690:n AA-genotyyppi, joka johtaa korkeampaan AHSG-seerumipitoisuuteen, oli merkittävästi yhteydessä suojaan SARSin kehittymistä vastaan.

**Tulos**

Ihmisen a-2-Heremans-Schmid Glycoprotein (AHSG) -geenin geneettinen vaihtelu, joka liittyy SARS-CoV-infektion riskiin.

**Esimerkki 1.5887**

Taustaa: Dendriittisoluspesifinen solujen välinen adheesiomolekyyli 3, joka tarttuu ei-integriiniin (DC-SIGN), on tärkeä patogeenien tunnistamisreseptori synnynnäisessä immuunijärjestelmässä. DC-SIGN-promoottorivariantit vaikuttavat merkittävästi alttiuteen erilaisille tartuntataudeille. Nasofaryngeaalinen karsinooma (NPC) on pahanlaatuinen sairaus, joka on yleinen Etelä-Kiinassa, ja sitä, onko DC-SIGN-promoottorivariantilla vaikutusta alttiuteen sairastua NPC:hen, ei vielä tiedetä. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää DC-SIGN-promoottorin yhden nukleotidin polymorfismien (SNP) mahdollinen vaikutus NPC-alttiuteen. Menetelmät: Toteutimme kantonilaiseen väestöön perustuvan tapausten kontrollitutkimuksen, johon kuului 444 NPC-potilasta ja 464 iän ja sukupuolen mukaan sovitettua kontrollia. Kaikista näytteistä sekvensoitiin suoraan 1041 bp DC-SIGN-promoottorin alue. Sekvenssikohdistus ja SNP-haku tarkastettiin DNAStar-analyysiohjelmilla, ja haplotyyppifrekvenssit arvioitiin Haploview V 4.0 -ohjelmalla. SNP:iden ja NPC:n riskin väliset yhteydet analysoitiin khiin neliö -testillä ja ei-ehdollisella logistisella regressioanalyysillä SPSS 13.0 -ohjelmistolla. Tulokset: DC-SIGN-promoottorin alueella havaittiin yhteensä kuusi varianttia, ja DC-SIGN -139 GG ja -939 AA liittyivät merkitsevästi NPC-riskiin, kun mukautetut odds-suhteet (OR) olivat 2,10 (95 prosentin luottamusväli [CI] = 1.23-3,59; P = 0,006) ja 2,52 (1,29-4,93; P = 0,007), ja riskialleelia DC-SIGN -871 G kantavilla henkilöillä oli 1,47-kertainen (95 % CI = 1,14-1,90) lisääntynyt riski sairastua NPC:hen (P = 0,003). Haaplotyyppianalyysi osoitti, että h1 "AAAG" oli merkitsevästi yhteydessä suojaan NPC:tä vastaan (OR = 0,69; P = 0,0002), ja yhteys oli edelleen merkitsevä, kun käytettiin 1000 permutaatiotestiä (P = 0,001). Päätelmät: Tutkimuksemme osoitti, että DC-SIGN-promoottorivariantit näyttävät osallistuvan NPC-alttiuteen, ja tämän vaikutuksen yksityiskohtainen mekanismi vaatii lisätutkimuksia. \* Odds-suhteet ja P-arvot laskettiin khiin neliö -testillä. # Odds-suhteet ja P-arvot laskettiin säätämällä iän, sukupuolen ja koulutustason mukaan. Xu et al.

**Tulos**

DC-SIGN-promoottorin sekvensointi osoittaa, että promoottorin vaihtelun ja nenänielun karsinooman riskin välillä on yhteys kantonilaisilla.

**Esimerkki 1.5888**

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

**Tulos**

Laajasti neutraloivien vasta-aineiden sukulinjan kaltaisilla edeltäjillä ei ole mitattavissa olevaa sitoutumista HIV-1:n kuoriglykoproteiineihin: vaikutukset immuunivasteiden kiertämiseen ja rokote-immunogeenien suunnitteluun.

**Esimerkki 1.5889**

Syklinen adenosiinimonofosfaatti (cAMP) on keskeinen solunsisäinen toinen viestimolekyyli, joka muuntaa solunulkoiset molekyylit solunsisäisiksi signaalinsiirtoreiteiksi, jotka tuottavat solu- ja ärsykespesifisiä vaikutuksia. Tärkeää on, että tietyt fosfodiesteraasi (PDE)-alatyypit kontrolloivat cAMP:n aiheuttamien fysiologisten prosessien amplitudia ja kestoa, ja siksi ne ovat merkittävä farmakologinen kohde, jota käytetään tällä hetkellä useilla eri aloilla. Tässä testasimme perinteisen kiinalaisen lääketieteen uutteita, Forsythia suspense -siemeniä, joita on käytetty yli 2000 vuotta hengitystieoireiden lievittämiseen. Rakenteellis-toiminnallisen analyysin avulla havaitsimme, että sen tärkein ligniini, forsyntiini, toimi immunosuppressiivisena aineena estämällä PDE4:ää tulehdus- ja immuunisoluissa. Lisäksi testattiin useita uusia, selektiivisiä pieniä molekyylijohdannaisia forsyntiinista in vitro ja hiirimalleissa, joissa esiintyi virusperäistä ja bakteeriperäistä keuhkokuumetta, sepsistä ja sytokiinien aiheuttamaa systeemistä tulehdusta. Näin ollen PDE4:n farmakologinen kohdentaminen voi olla lupaava strategia immuunijärjestelmään liittyvissä sairauksissa, joille on ominaista isännän lisääntynyt tulehdusvaste. Yhdisteitä 6, 7, 9 ja 13 testattiin myös LPS-stimuloitujen RAW264.7- (kuva 4A) ja PBMC-solujen (kuva 4B) kanssa, jotta voitiin arvioida niiden kykyä estää TNF:n eritystä. Yhdisteellä 7, joka on forsytiini, oli [IC 50 ] TNF58-10 mM RAW264.7- ja PBMC-soluissa, mikä on verrattavissa sen [IC 50 ] PDE4:n [IC 50 ]. Muilla räätälöidyillä yhdisteillä, kuten 6, 9 ja 13, oli paljon suurempi teho, ja niiden [IC 50 ] TNF:n suhteen vaihteli välillä 25-400 nM. Erityisesti yhdisteellä 13 oli PDE4-inhibiittoreita Forsythia PLOS ONE |

**Tulos**

Kiinalaisesta lääkkeestä Forsythia peräisin olevat uudet PDE4-estäjät

**Esimerkki 1.5890**

Infektio on maailmanlaajuisesti merkittävä kuolleena syntyneiden lasten syy; matalan ja keskitulotason maissa (LMIC-maissa) infektio aiheuttaa todennäköisesti vähintään 50 prosenttia kuolleena syntyneistä lapsista. Sen sijaan korkean tulotason maissa vain 10-25 prosenttia kuolleena syntyneistä johtuu infektiosta. Yleisimmin esiintyvä kuppa aiheuttaa suurimman osan kuolleena syntyneistä lapsista, ja se on infektioista seulontaan ja hoitoon parhaiten soveltuva. Nouseva bakteeri-infektio on yleinen kuolleena syntymisen syy, mutta sen ehkäisy on osoittautunut vaikeaksi. Monet virusinfektiot ovat kuolleena syntymisen syynä, mutta yleisten lastentautien rokottamisen lisäksi on epäselvää, miten suurin osa virusten aiheuttamista kuolleena syntyneistä lapsista voitaisiin ehkäistä. Malaria aiheuttaa suuren esiintyvyytensä ja laajojen istukkavaurioidensa vuoksi suuren määrän kuolleena syntyneitä. Ajoittainen malarialääkitys ja hyönteismyrkyllä kyllästetyt vuodeverkot vähentänevät kuolleena syntyneitä lapsia. Monet eläinten ja vektorivälitteiset infektiot aiheuttavat kuolleena syntymistä. Koska tämä yhteys on erityisen tärkeä vähiten kehittyneillä väestöryhmillä, tutkimus, jossa tämä yhteys määritellään selkeämmin, on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan vähentää kuolleena syntyneiden lasten kohtuuttoman korkeaa määrää näillä alueilla.

**Tulos**

INFEKTIOON LIITTYVÄT KUOLLEENA SYNTYNEET LAPSET

**Esimerkki 1.5891**

Sian sirkovirus tyyppi 2 (PCV2) on keskeinen tartunnanaiheuttaja, joka aiheuttaa sian sirkovirukseen liittyviä sairauksia sioille. Tähän mennessä on havaittu yksitoista PCV2:n RNA:ta ja viisi virusproteiinia. Tässä tutkimuksessa tunnistimme PCV2:n genomissa uuden viruksen geenin, jota kutsutaan ORF5:ksi ja joka on olemassa sekä transkriptio- että translaatiotasolla PCV2:n tuottavan infektion aikana sian alveolaarisissa makrofageissa 3D4/2 (PAM). Northern blot -analyysin avulla osoitettiin, että ORF5-geenin pituus on 180 bp ja että se on täysin päällekkäinen ORF1:n kanssa, kun sitä luetaan samaan suuntaan. Site-directed mutagenesis osoitti, että ORF5-proteiini ei ole välttämätön PCV2:n replikaatiolle. Uuden proteiinin biologisten toimintojen tutkimiseksi rakensimme rekombinanttisen eukaryoottisen ekspressioplasmidin, joka kykenee ilmentämään PCV2 ORF5:tä. Tulokset osoittavat, että GFP-merkitty PCV2 ORF5-proteiini lokalisoituu endoplasmiseen retikulumiin (ER), hajoaa proteasomin kautta, estää PAM:n kasvua ja pidentää solusyklin S-vaihetta. Lisätutkimukset osoittavat, että GFP-tagilla varustettu PCV2 ORF5-proteiini indusoi ER-stressiä ja aktivoi NF-κB:tä, mikä vahvistettiin myös IL-6:n, IL-8:n ja COX-2:n ilmentymisen merkittävällä nousulla. Lisäksi viiden soluproteiinin (GPNMB, CYP1A1, YWHAB, ZNF511 ja SRSF3) havaittiin olevan vuorovaikutuksessa ORF5:n kanssa hiiva-kaksoishybridimäärityksen avulla. Nämä havainnot tarjoavat uutta tietoa PCV2:n ORF5-proteiinin tunnistamisesta ja toiminnallisesta analyysistä, ja niistä on todennäköisesti hyötyä PCV2:n patogeenisuuden molekyylimekanismien selvittämisessä. Tarvitaan kuitenkin lisäkokeita ORF5-proteiinin ilmentymisen ja toiminnan validoimiseksi PCV2-infektion aikana in vitro, ennen kuin voidaan tehdä lopullisia johtopäätöksiä. porsaiden ja sille on kliinisesti ominaista kuume, ajamattomuus, hengitysvaikeudet, suurentuneet imusolmukkeet sekä satunnainen keltaisuus ja ripuli [7] [8] . Monet muut sairaudet, kuten synnynnäinen vapina (CT), sikojen ihottuma- ja nefropatiaoireyhtymä (PDNS), sikojen hengitystiesairauskompleksi (PRDC), lisääntymishäiriöt ja sikiön sydänlihastulehdus, liittyvät läheisesti myös PCV2-infektioon [9] [10] [11] [12] [13] [14] . PCV2-infektio johtaa mikroskooppisten vaurioiden kehittymiseen, joita hallitsevat pääasiassa imukudoksen köyhtyminen ja histiosyyttinen infiltraatio imukudoksessa [9, [15] [16] [17] . Kuolleisuusaste voi vaihdella 15-20 prosentissa, ja se voi olla huomattavasti korkeampi, jos kyseessä on samanaikainen tartunta joko sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) tai mykoplasma hyopneumoniaen kanssa [7] [8] [18] . PCV2-infektio on tähän mennessä aiheuttanut valtavia taloudellisia tappioita sikataloudelle maailmanlaajuisesti. PCV2:n genomi on yksijuosteinen, kaksijuosteinen, suljettu ympyränmuotoinen DNA, joka sisältää 1 766-1 768 nukleotidia [19] [20] . Vaikka PCV1:n tai PCV2:n yksittäisten isolaattien nukleotidihomologia on yli 90 prosenttia, PCV1:n ja PCV2:n serotyyppien välinen homologia on vain 68-76 prosenttia [19, 21] . Tämä monimuotoisuus saattaa olla syynä näiden serotyyppien patogeenisuudessa tai virulenssissa havaittuihin eroihin. Viruksella ennustettiin olevan 11 päällekkäistä avointa lukukehystä (ORF) [19], joista neljä on karakterisoitu yksityiskohtaisesti replikoituvassa PCV2:ssa. Viruksen säikeessä on ORF1-geeni (nukleotidit 51-995), joka koodaa PCV2:n replikaatiolle välttämättömiä Rep- ja Rep'-proteiineja [22]. Komplementaarisessa säikeessä on ORF2-geeni (nukleotidit 1735-1034), ORF3-geeni (nukleotidit 671-357) ja ORF4-geeni (nukleotidit 565-386), jotka koodaavat kapsidiproteiinia [23], apoptoottista proteiinia [21] ja kiistanalaista anti-apoptoottista proteiinia [24-25]. Aiemmassa transkriptioanalyysissä, joka tehtiin sikojen munuaissolujen tuottavan PCV2-infektion aikana, mitattiin yhdeksän ainutlaatuista PCV2-spesifistä RNA-transkriptiota (nimetty CR, Rep, Rep 0 , Rep3a, Rep3b, Rep3c, NS515, NS672 ja NS0) [26]; kuitenkin vain CR-, Rep- ja Rep 0-transkriptien osoitettiin kykenevän translaatioon funktionaalisiksi proteiineiksi [22, [26] [27]. Sen sijaan ORF3- ja ORF4-transkripteillä, jotka eivät sisälly edellä mainittuihin yhdeksään RNA:han, vahvistettiin myöhemmin olevan tärkeä rooli PCV2:n patogeneesissä; ORF3-puutteellinen PCV2 on heikentynyt luonnollisessa isännässään [28] , ja ORF4-puutteellinen PCV2 aiheuttaa suuremman viruskuorman ja vakavampia mikroskooppisia leesioita pernassa infektion varhaisvaiheessa hiirissä [24] . Nämä tutkimustulokset osoittavat, että PCV2:n patogeneesi on monimutkainen ja monigeeninen ja että yksittäiset ORF2:n, ORF3:n tai ORF4:n koodaamat virusproteiinit eivät riitä määrittämään patogeenisuutta. Aikaisempi laskennallinen analyysi on paljastanut, että PCV2-genomi sisältää ainakin seitsemän ORF:ää, jotka voivat koodata > 5 kDa:n proteiineja [29] ; tähän mennessä on tunnistettu neljä. Vielä ei kuitenkaan ole selvitetty, onko kolme ennustettua lisäproteiinia olemassa vai onko PCV2:n koodaamia muita viruksen proteiineja, jotka kontrolloivat sen patogeenisuutta. Eri maantieteellisiltä alueilta peräisin olevien PCV2-isolaattien sekvenssikohdistusanalyysi osoitti, että oletettu ORF5-geeni (jonka Hamel et al. ehdottivat olevan olemassa) ei ehkä koodaa toimivaa proteiinia, koska proteiinin translaation havaittiin päättyvän vain seitsemän aminohapon jälkeen joissakin kiinalaisissa PCV2-kannoissa [19, 30]. Useat ryhmät ovat kuitenkin linjanneet eri PCV2-isolaattien genomisekvenssejä ja löytäneet alueen, jolla on erittäin suuri identiteetti (yli 95 %) aminohappotasolla, mikä viittaa siihen, että PCV2 koodaa uutta proteiinia, vaikka kirjallisuudessa on käytetty eri nimiä tästä mahdollisesta proteiinista (Gen Bankin liittymisnumero O92288, Q77GS3, Q77S04 jne.). Tämä uusi oletettu virusgeeni (tässä tutkimuksessa nimetty ORF5), joka on täysin erilainen kuin Hamel ym. vuonna 1998 [19] ennustama geeni, on täysin päällekkäinen ORF1-geenin kanssa ja lukee samaan suuntaan. ORF5-geeni on noin 180 bp (ulottuu nukleotidien 553-732 välille), ja se koodaa polypeptidiä, jonka ennustetaan olevan molekyylipainoltaan 6,5 kDa, kun taas PCV1:n vastaava alue ei näytä tuottavan peptidiä. Koska PCV1-isolaatit ovat luonnostaan ei-patogeenisiä [31] [32] ja PCV2-isolaatit patogeenisiä, tämä oletettu polypeptidi voi olla tärkeä PCV2:n patogeneesin kannalta. Tällä hetkellä ei ole GFP-fuusioidun putatiivisen PCV2 ORF5-proteiinin toiminnallista analyysia PLOS ONE |

**Tulos**

Sian tyypin 2 sirkoviruksen ORF5-proteiinin tunnistaminen ja GFP-fuusioidun ORF5-proteiinin toiminnallinen analyysi

**Esimerkki 1.5892**

Metagenomiikka on tällä hetkellä ainoa yleinen menetelmä patogeenien havaitsemiseen. RNA:sta lähtien voidaan arvioida koko näyteyhteisö, myös RNA-virukset. Tässä esittelemme modulaarisen, yhteen sovitetun protokollan näytteiden käsittelyä varten ihmisten, eläinten ja elintarvikkeiden näytteiden diagnostista metagenomiikka-analyysia varten. Työnkulku ei perustu erityisiin monistusvaiheisiin missään prosessin vaiheessa, ja toisin kuin julkaistuissa menetelmissä, sen mukaisesti valmistetut kirjastot tuottavat vain pieniä määriä luokittelemattomia lukemia. Vahvistimme lähestymistavan suorituskyvyn käyttämällä erilaisia patogeeni/matriisi-yhdistelmiä, mikä osoittaa, että sillä on potentiaalia tulla yleisesti käyttökelpoiseksi analyyttiseksi kehykseksi. Diagnostinen metagenomiikka, jossa käytetään korkean läpimenon sekvensointitekniikoita (HTS), kasvattaa jatkuvasti merkitystään patogeenien laajassa ja nopeassa tunnistamisessa ihmis-, eläin- ja elintarvikenäytteistä 1 . Tunnettujen taudinaiheuttajien osalta erittäin herkät ja spesifiset diagnostiset menetelmät, kuten reaaliaikainen kvantitatiivinen PCR (qPCR), ovat rutiinikäytössä ja tuottavat luotettavia tuloksia, mutta tunnistamattomien taudinaiheuttajien eli odottamattomien tai hiljattain esiin tulleiden taudinaiheuttajien tai taudinaiheuttajien, jotka ovat vain etäisesti sukua tunnetuille taudinaiheuttajille, tunnistaminen voi olla hyvin vaikeaa. Tässä suhteessa HTS:ää käyttävä metagenomiikka on paljon lupaavampaa kuin rutiinidiagnostiikka. Tunnistamattomat taudinaiheuttajat, erityisesti äskettäin ilmaantuneet zoonoosit, voivat aiheuttaa vakavia tartuntatauteja, ja lääketieteellisen hoidon tai rokotteiden kehittämisen viivästymisellä voi olla kohtalokkaita seurauksia sairastuneille potilaille ja eläinkannoille. Tällaisia viivästyksiä voi aiheuttaa se, että yhden kattavan seulontatestin sijasta tehdään lukuisia työläitä seulontatestejä, kunnes mahdollinen taudinaiheuttaja löydetään. Merkittäviä tapauksia uusien tai vaihtelevien virusten aiheuttamista uusista tartuntataudeista ovat esimerkiksi Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) koronaviruksen löytyminen vuonna 2012 2 , valtava Ebola-epidemian puhkeaminen vuonna 2014 3 , raportti uudesta zoonoottisesta synnynnäisestä viruksesta 4 tai kotieläiminä pidettäviin ja luonnonvaraisiin märehtijöihin vaikuttavan uuden Schmallenberg-viruksen 5 havaitseminen. Tartuntatauteja, joiden kliiniset oireet, kuten korkea kuume, ripuli tai aivotulehdus, ovat usein hengenvaarallisia, voivat kuitenkin aiheuttaa hyvin erilaiset tartunnanaiheuttajat 6,7 , eivät ainoastaan virukset. Tällaisissa arvoituksellisissa tapauksissa on välttämätöntä käyttää yleistä lähestymistapaa, joka toimii yhtä onnistuneesti ja tehokkaasti kaikkien taudinaiheuttajaryhmien osalta, kuten kuvassa 1 on esitetty. Useissa katsausartikkeleissa 1,8-12 on esitetty yhteenveto tätä lähestymistapaa koskevista arvokkaista näkökohdista. Kuvassa 1 esitetyn yleisen työnkulun lisäksi metagenomianalyysin jälkeen on toivottavaa vahvistaa alkuperäinen sekvensointiin perustuva epäily muilla menetelmillä ja ihanteellisessa tapauksessa täyttämällä Henle-Loeffler-Kochin postulaatit 13 , kuten esimerkiksi Schmallenbergin viruksen 5 tapauksessa. Metagenomiikka yleisten patogeenien havaitsemiseksi, niin sanottu diagnostinen metagenomiikka, on puhtaassa muodossaan laaja ja suuntaamaton lähestymistapa, jolla pyritään löytämään tartunnanaiheuttajien geenisekvenssejä tai sekvenssifragmentteja näytteen koko yhteisön sekvenssidatasta, joka on tuotettu korkean läpimenon sekvensoinnilla. Diagnostisia sekvensointimenetelmiä käsiteltäessä on ratkaisevan tärkeää erottaa toisistaan i) odotettavissa olevien tunnettujen taudinaiheuttajien hyvin standardoitava rutiinidiagnostiikka ja ii) kaikkien, myös tunnistamattomien taudinaiheuttajien, diagnostinen metagenomiikka. Ensimmäinen lähestymistapa on helpompi suunnitella tunnettujen sekvenssien spektriin perustuen ja testata spesifisillä oligonukleotidialukoilla patogeenejä, joiden identiteetti 14,15 ja trooppisuus tunnetaan ja joiden osuus näytteessä on ehkä myös tiedossa. Jälkimmäistä - jota käytetään tunnistamattomiin patogeeneihin, kuten Schmallenbergin viruksen 5 tapauksessa - olisi käytettävä yleisenä lähestymistapana, jota voidaan ihanteellisesti soveltaa kaikkiin näytteisiin ja patogeeneihin. Tätä lähestymistapaa voidaan todellakin kehittää ja testata käyttämällä näytteitä, joiden alkuperä ja patogeenipitoisuus tunnetaan. Hätätilanteessa patogeenin luonteesta ja osuudesta ei kuitenkaan välttämättä ole tietoa, ja käytettävissä voi olla vain kliinisiä tietoja, jolloin näyte on suljettu kirja. Näissä tapauksissa metagenomiikka Julkaistu: xx xx xxxx AVOIN www.nature.com/scientificreports/.

**Tulos**

Monipuolinen näytteiden käsittelyprosessi metagenomista patogeenien havaitsemista varten OPEN

**Esimerkki 1.5893**

Puoli-Markov-prosessi tarjoaa usein klassista Markov-prosessia paremmat puitteet sellaisten tapahtumien analysointiin, joissa on useita tiloja. Tämän asiakirjan tarkoituksena on kaksi asiaa. Ensinnäkin osoitamme, että oikean sensuurin läsnä ollessa, kun sensuuriajan tuen oikea päätepiste on tiukasti pienempi kuin semi-Markovin ytimen tuen oikea päätepiste, semi-Markovin prosessin siirtymätodennäköisyys ei ole tunnistettavissa, ja kirjallisuudessa ehdotetut estimaattorit ovat yleensä epäjohdonmukaisia. Johdamme sensuroitujen tietojen perusteella siirtymätodennäköisyyden kaikkien saavutettavissa olevien arvojen joukon ja ehdotamme ei-parametrista päättelymenettelyä siirtymätodennäköisyydelle tätä joukkoa käyttäen. Toiseksi, perinteinen lähestymistapa luottamusvyöhykkeiden rakentamiseen ei sovellu semi-Markovin ytimeen ja sojourn time -jakaumaan. Ehdotamme uusia perturbaation resampling-menetelmiä näiden luottamusvyöhykkeiden rakentamiseksi. Rakentamisessa tutkitaan erilaisia painoja ja muunnoksia. Tarkastelemme ehdotuksiamme simuloinnin avulla ja havainnollistamme niitä sairaalahoitoa koskevilla tiedoilla, jotka on saatu äskettäisestä syöpäpotilaita koskevasta tutkimuksesta. Monitilaiset stokastiset prosessit tarjoavat kätevän kehyksen tapahtumahistoriatietojen analysointiin (Andersen et al., 1993; Commenges, 1999; Andersen ja Keiding, 2002) . Puoli-Markov-malli on klassisen homogeenisen Markov-mallin yleistys. Sitä suositaan monissa käytännön sovelluksissa, koska se ottaa huomioon tilojen välisten siirtymien riippuvuuden tilojen kestoista (Andersen, Esbjerg ja Sorensen, 2000; Kang ja Lagakos, 2007) . Oletetaan, että {S(t):t ≥ 0} on äärellinen stokastinen prosessi, jonka tilaavaruus ℰ = {1,..., r}. Merkitään sen peräkkäisten tilojen jaksoa {J m :m = 0, 1, 2,...} ja vastaavat siirtymäajat {T m :m = 0, 1,...}. Yleisyyden menettämättä oletetaan, että T 0 = 0. Olkoon X m = T m - T m-1 m:n m:nnen siirtymän viipymäaika. Tällöin {S(t):t ≥ 0} on homogeeninen

**Tulos**

Estimointi oikealle sensuroiduilla havainnoilla semi-markov-mallilla

**Esimerkki 1.5894**

IFITM3-polymorfismi rs12252-C, joka koodaa IFITM3-isoformia (D21 IFITM3), josta puuttuu 21 aminohappoa aminoterminaalista, on kiistanalaisesti yhdistetty huonoihin kliinisiin tuloksiin potilailla, joilla on H1N1-influenssa A -virusinfektio (IAV). In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että D21 IFITM3 menettää kykynsä rajoittaa H1N1 IAV:tä. Myöhemmät tutkimukset ovat myös paljastaneet, että tyrosiini 20 on keskeinen tekijä IFITM3:n endosyyttisessä kulkeutumisessa, mikä on olennaista IFITM3:n tehokkaan viruksenvastaisen aktiivisuuden kannalta. Aiemmista tutkimuksista poiketen osoitimme, että sekä D21 IFITM3 että IFITM3:n muunnos (Y20A IFITM3), jossa tyrosiini 20 on korvattu alaniinilla, rajoittivat voimakkaasti IAV H1-, H3-, H5- ja H7-proteiinien välittämää pääsyä. D21 IFITM3 tukahdutti tehokkaasti myös H1N1- ja vähäisemmässä määrin H3N2-IAV:n replikaatiota. D21 IFITM3:n ja Y20A IFITM3:n subcellulaarinen jakauma oli laajempi kuin täyspitkän IFITM3:n, mutta molempien IFITM3-varianttien runsas määrä lokalisoitui silti myöhäisiin endosomeihin ja lysosomeihin. Tietomme osoittavat, että tyrosiini 20 säätelee osittain IFITM3:n subcellulaarista lokalisaatiota, mutta se ei ole toiminnallisesti välttämätön IFITM3:n välittämälle IAV:n rajoitukselle. Ne myös viittasivat siihen, että muut mekanismit kuin viruksen sisäänpääsyn rajoittaminen saattavat vaikuttaa rs12252-C:hen liittyviin H1N1-influenssan kliinisten tulosten vaihteluihin.

**Tulos**

IFITM3-polymorfismi rs12252-C rajoittaa influenssa A -virusten leviämistä.

**Esimerkki 1.5895**

Hyönteisvirusten bakulovirusryhmää käytetään laajalti vieraan geenin siirtämiseen nisäkässoluihin geeniekspressiota ja proteiinien tuotantoa varten; bakulovirusten siirtymisen tehokkuus nisäkässoluihin on kuitenkin yleisesti ottaen edelleen alhainen. Tässä tutkimuksessa muunnettiin kaksi rekombinanttibaculovirusta ja tutkittiin niiden kykyä parantaa viruksen pääsyä: (1) sytoplasminen transduktiopeptidi (CTP) fuusioitiin bakuloviruksen kuoriproteiiniin GP64:ään, jotta saatiin sytoplasmakalvon läpäisevä bakulovirus (vE-CTP); ja (2) HIV:n TAT-proteiinin proteiinin transduktiodomeeni (PTD) fuusioitiin bakuloviruksen kapsidiproteiiniin VP39, jotta saatiin ydinkalvon läpäisevä bakulovirus (vE-PTD). Transduktiokokeet osoittivat, että molemmilla viruksilla oli parempi transduktiotehokkuus kuin vE:llä, kontrolliviruksella, joka ilmentää vain EGFP:tä nisäkässoluissa. Mielenkiintoista on, että vE-CTP ja vE-PTD pystyivät myös parantamaan yhdessä transduktoituneen bakuloviruksen transduktiotehokkuutta, mikä johti korkeampaan geeniekspressioon. Tuloksissamme on kuvattu uusia reittejä, joiden avulla voidaan edelleen tehostaa bakuloviruksen kehittämistä nisäkässoluihin tapahtuvan geeninsiirron välineenä.

**Tulos**

Kalvot läpäisevät peptidit parantavat huomattavasti bakuloviruksen transduktion tehokkuutta nisäkässoluissa.

**Esimerkki 1.5896**

Taustaa: Influenssa on vakava tartuntatauti erityisesti lapsilla, vanhuksilla ja immuunipuutteisilla potilailla. Rokotusten lisäksi uusien viruslääkkeiden löytäminen on tärkeä strategia kausi- ja pandemiavaiheessa olevien influenssa A -viruskantojen (IAV) torjumiseksi. Bakteerien solunulkoinen ribonukleaasi-binaasi on Bacillus pumilus -bakteerista peräisin oleva hyvin tutkittu RNaasi. Binaasikäsittelyn on osoitettu parantavan eri RNA-viruksilla infektoitujen koe-eläinten eloonjäämistä. Vaikka binaasi vähensi IAV-titteriä in vitro ja in vivo, binaasin vaikutustapaa IAV:tä vastaan molekyylitasolla ei ole vielä tutkittu perusteellisesti, ja se on edelleen hämärän peitossa. Menetelmät: Analysoidaksemme, heikentääkö binaasi viruksen replikaatiota suoralla vuorovaikutuksella viruspartikkelin kanssa, käytimme hemagglutinaation estomääritystä ja seurasimme viruspartikkelin sisällä olevan viruksen RNA:n eheyttä RT-PCR:llä. Lisäksi käytimme Western blot- ja konfokaalimikroskopia-analyysejä tutkiaksemme, voiko binaasi sisäistyä MDCK-II-soluihin. Alukkeenpidennyksen avulla tutkimme binaasin vaikutusta viruksen RNA:n eheyteen solujen sisällä, ja minigenomijärjestelmän avulla selvitimme binaasin vaikutusta viruksen ilmentymiseen. Tulokset: Osoitimme, että i) binaasi ei hyökkää IAV-hiukkasilta suojattujen virusten RNA:n kimppuun, ii) internalisoitunut binaasi voitiin havaita MDCK-II-solujen sytosolissa ja että iii) binaasi heikentää IAV:n replikaatiota hajottamalla spesifisesti virusten RNA-lajeja infektoituneissa MDCK-II-soluissa ilman selvää vaikutusta solujen mRNA:han. Päätelmät: Tietojemme perusteella saadaan uutta näyttöä siitä, että binaasi on potentiaalinen viruksenvastainen aine, jolla on spesifinen solunsisäinen vaikutustapa.

**Tulos**

Bakteerien ribonukleaasibinaasi vaikuttaa solunsisäisesti viruksen RNA:han kohdistuvalla anti-virusvaikutuksella influenssa-a-viruksen infektoimissa MDCK-II-soluissa.

**Esimerkki 1.5897**

Collaborative Cross (CC) on usean vanhemman yhdistelmäpaneeli, joka koostuu kahdeksasta perustajaeläinlaboratoriokannasta peräisin olevista sisäsiitoshiirikannoista (RI). RI-paneelit ovat suosittuja niiden pitkän aikavälin geneettisen vakauden vuoksi, mikä parantaa toistettavuutta ja eri aikoina ja olosuhteissa kerättyjen tietojen integrointia. Niiden genomien karakterisointi voi olla yhteisön työtä, mikä vähentää yksittäisten käyttäjien taakkaa. Tässä esittelemme CC-kantojen genomit käyttäen kahta toisiaan täydentävää lähestymistapaa resurssina, joka parantaa geneettisten kokeiden tehoa ja tulkintaa. Tutkimuksemme tarjoaa myös varoittavan esimerkin sellaisten biologisten perusprosessien kuten mutaation ja valinnan asettamista rajoituksista. Sisäsiitospaneelien selkeä etu on, että genotyypin määritys on tehtävä vain paneelille, ei jokaiselle yksittäiselle hiirelle. Alkuperäiset CC-genomitiedot olivat haplotyyppirekonstruktioita, jotka perustuivat kunkin kannan viimeisimpien yhteisten esivanhempien (MRCA) tiheään genotyypitykseen, jota seurasi imputointi vastaavan perustajaeläinkannan genomisekvenssin perusteella. MRCA-resurssi kattoi segregaatioalueet kannoissa, jotka eivät olleet täysin sisäsiittoisia, mutta sen resoluutio oli rajallinen perustajan haplotyyppien välisillä siirtymäalueilla, ja perustajan määrittelystä oli epävarmuutta alueilla, joilla oli rajallinen monimuotoisuus. Tässä raportoidaan 69 CC-kannan koko genomin sekvenssi, joka on tuotettu pareittain suoritetuilla lyhyillä lukukerroilla, joiden kattavuus on 303 yhden uroksen kattavuudella kantaa kohti. Sekvensointi parantaa huomattavasti CC:n genomien hienorakennetta ja täydellisyyttä. Sekä MRCA:t että sekvensoidut näytteet osoittavat, että genomin laajuiset haplotyyppifrekvenssit ovat vähentyneet merkittävästi kahdesta luonnonvaraisesta kannasta, CAST/EiJ:stä ja PWK/PhJ:stä. Lisäksi heterotsygoottiuskuvioiden kehittymisen analyysi osoittaa, että valinnalla kolmea luonnonvaraista peruskantaa vastaan oli merkittävä rooli CC:n genomien muokkaamisessa. Sekvensointiresurssi tarjoaa ensimmäisen kuvauksen kymmenistä tuhansista uusista geneettisistä muunnoksista, jotka mutaatio ja ajelehtiminen ovat tuoneet CC:n genomiin. Arvioimme, että uusia SNP-mutaatioita kertyy kuhunkin CC-kantaan 2,4 6 0,4 gigatavua kohden sukupolvea kohden. Uusien mutaatioiden kiinnittyminen geneettisen ajautumisen kautta on tuonut CC-kantoihin tuhansia uusia variantteja. Suurin osa näistä mutaatioista on uusia verrattuna nykyisin sekvensoituihin laboratoriokantoihin ja luonnonvaraisiin hiiriin, ja joidenkin ennustetaan muuttavan geenien toimintaa. Noin kolmasosa CC-lajin sisäsiitoskannoista on saanut suuria deletioita (.10 kb), joista monet ovat päällekkäisiä tunnettujen koodaavien geenien ja toiminnallisten elementtien kanssa. Näiden hiirten sekvenssi on kriittinen resurssi CC:n käyttäjille, se kolminkertaistaa julkisesti saatavilla olevien hiirten sisäsiitoskantojen genomien määrän ja antaa tietoa mutaation ja ajelehtimisen vaikutuksesta yhteisiin resursseihin.

**Tulos**

Hiiren genomit Yhteistyöristeytysristeys

**Esimerkki 1.5898**

Federica Novellin muistoksi. 1-Aryl-4,6-diamino-1,2-dihydrotiatsiinijohdannaiset Anti-influenssa A- ja B-virusten aktiivisuus Anti-RSV-aktiivisuus Isännän (ihmisen) DHFR:n esto a b s t r a c t Olemme tunnistaneet sarjan 1-aryyli-4,6-diamino-1,2-dihydrotiatsiineja, jotka ovat rakenteellisesti sukua malarialääkkeelle sykloguaniilille, uusina influenssa A- ja B-viruksen ja hengitystieoireyhtymäviruksen (RSV) estäjinä, jotka kohdistuvat isännän dihydrofolaattireduktaasientsyymiin (DHFR). Useimmat analogit osoittautuivat aktiivisiksi influenssa B -virusta vastaan matalalla mikromolaarisella alueella, ja parhaat yhdisteet (11, 13, 14 ja 16) saavuttivat jopa zanamiviirin submikromolaarisen tehon (EC 50 ¼ 0,060 mM) ja ylittivät selvästi (jopa 327-kertaisesti) ribaviriinin antiviraalisen tehon. Aktiivisuutta havaittiin myös kahdessa A-influenssakannassa, mukaan lukien virus, jossa oli M2-protonikanavan S31N-mutaatiomuoto, joka on amantadiinin yleisin resistenssimutaatio. Tärkeää on, että yhdisteet osoittivat nanomolaarista aktiivisuutta RSV:tä vastaan ja ylivoimaista selektiivisyysindeksiä, sillä sytotoksisen ja antiviraalisen pitoisuuden suhde oli >10 000 kolmella aktiivisimmalla yhdisteellä 11, 14 ja 16 (EC 50 ~ 0,008 mM), mikä ylittää selvästi lisensoidun lääkkeen ribaviriinin tehon ja turvallisuusprofiilin (EC 50 ¼ 5,8 mM, SI > 43).

**Tulos**

Isännän dihydrofolaattireduktaasin (DHFR) ohjaamat sykloguaniilianalogit, joilla on aktiivisuutta influenssavirusta ja hengitystiesynktiovirusta vastaan.

**Esimerkki 1.5899**

Potilaat, joille tehdään kiinteän elimen siirto (SOT), voivat saada infektioita siirretystä elimestä. Yleisten infektioiden rutiiniseulonta on vakiintunut osa luovuttajien ja vastaanottajien elinsiirtoa edeltävää arviointia. Samoin on olemassa strategioita, joilla voidaan ennaltaehkäistä ja valvoa yleisimpiä luovuttajan aiheuttamia infektioita, kuten hepatiitti B:tä, CMV:tä ja EBV:tä. Huolimatta diagnostisten testien kehittymisestä luovuttajien infektioriskin arvioimiseksi tapahtuu kuitenkin patogeenien odottamatonta siirtymistä, erityisesti silloin, kun luovuttajat ovat oireettomia tai heillä on hienovaraisia tai epätavallisia infektioiden ilmenemismuotoja. Tartuntatautien tarjoajilla on keskeinen rooli luovuttajan ja vastaanottajan riskinarvioinnissa, ja he voivat neuvoa elinsiirtokeskuksia elinten käytössä ja ohjata SOT-vastaanottajan arviointia ja hoitoa. Luovuttajan kuolinsyy ja edeltävät kliiniset oireet ovat tärkeitä vastaanottajan mahdollisen infektioriskin kuvaamisessa. Tämä mahdollistaa tarkemman riskianalyysin: hengenpelastavan elimen vastaanottamisesta saatava hyöty ja infektioriski. Tunnistuspalvelujen tarjoajien ja elinsiirtoryhmien olisi tehtävä tiivistä yhteistyötä elinten hankintaorganisaatioiden kanssa, jotta luovuttajalta voidaan pyytää lisätietoja, kun epäillään luovuttajan aiheuttamaa infektiota, jotta raportointia voidaan helpottaa ja varmistaa yhteydenpito muiden samoilta luovuttajilta saatujen elinten vastaanottajien hoitoryhmien kanssa. Kansalliset neuvoa-antavat komiteat tekevät tiivistä yhteistyötä liittovaltion virastojen kanssa valvoakseen, ohjatakseen toimintalinjojen kehittämistä ja arvioidakseen tuloksia, jotta voidaan auttaa elinsiirroissa luovuttajan välityksellä tarttuvien tautien ehkäisemisessä ja hallinnassa. Tässä katsauksessa esitetyt kliiniset vignetit tuovat esiin joitakin mahdollisen luovuttajan aiheuttaman taudinsiirron arviointiin liittyviä vaikeuksia.

**Tulos**

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society Clinical Vignettes: Luovuttajalta peräisin olevat infektiot

**Esimerkki 1.5900**

Influenssa A -viruksen RNA:n replikaatio edellyttää monimutkaista säätelyverkostoa, johon osallistuu virus- ja soluproteiineja. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin solun ubikitinoivien/deubikitinoivien entsyymien (DUB) roolia. Havaitsimme, että solun deubikitinoivan entsyymin USP11:n alaregulaatio johti lisääntyneeseen virustuotantoon, mikä viittaa siihen, että USP11 voisi estää influenssaviruksen replikaatiota. Sitä vastoin USP11:n yliekspressio esti spesifisesti viruksen genomisen RNA:n replikaation, ja tämä esto edellytti deubikitinaasiaktiivisuutta. Lisäksi osoitimme, että USP11 oli vuorovaikutuksessa viruksen RNA:n replikaatiokompleksin PB2:n, PA:n ja NP:n kanssa ja että NP on monoubikvitinoitunut proteiini, ja USP11 voi deubikvitinoida sen in vivo. Lopuksi tunnistimme K184:n NP:n ubikitinaatiokohdaksi, ja tämä jäännös on ratkaisevan tärkeä viruksen RNA:n replikaatiolle. Ehdotamme, että NP:n ubikitinaatiota/deubikitinaatiota voidaan manipuloida viruslääketieteellisiin tarkoituksiin. The EMBO Journal VOL 29 | NO 22 | 2010 EMBO THE EMBO JOURNAL THE EMBO JOURNAL USP11 ja influenssaviruksen RNA:n replikaatio T-L Liao et al.

**Tulos**

NP-proteiinin ubikitinaatio ja deubikitinaatio säätelevät influenssa A -viruksen RNA:n replikaatiota.

**Esimerkki 1.5901**

Useat nisäkkäiden arenavirukset (mammarenavirukset) aiheuttavat ihmisillä verenvuotokuumeen ja ovat vakava kansanterveydellinen ongelma endeemisillä alueillaan. Lisäksi yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että maailmanlaajuisesti levinnyt mammarenaviruksen prototyyppi, lymfosyyttinen koriomeningiittivirus (LCMV), on kliinisesti merkittävä ja laiminlyöty ihmisen patogeeni. Ihmisen patogeenisiin mammarenaviruksiin liittyviä huolenaiheita pahentaa se, että rokotteita ei ole saatavilla, ja nykyinen mammarenaviruksen vastainen hoito rajoittuu ribaviriinin käyttöön, joka on vain osittain tehokasta. Viruksen ja isäntäsolun vuorovaikutuksen yksityiskohtainen ymmärtäminen voi helpottaa uusien mammarenaviruksen vastaisten strategioiden kehittämistä kohdistamalla ne isäntäsolun koneiston osiin, joita tarvitaan viruksen tehokkaaseen lisääntymiseen. Tässä dokumentoidaan affiniteettimerkin (rLCMV/Strep-NP) sisältävän nukleoproteiinia (NP) koodaavan rekombinanttisen LCMV:n tuottaminen ja sen käyttö NP-interaktomin vangitsemiseen infektoituneissa soluissa. Proteominen lähestymistapamme yhdistettynä genetiikkaan ja farmakologisiin validointitesteihin tunnisti ATPaasi Na + /K + -kuljetuksen alayksikkö alfa 1:n (ATP1A1) ja prohibitiinin (PHB) pro-virustekijöiksi. Solupohjaiset määritykset osoittivat, että ATP1A1 ja PHB osallistuvat viruksen elinkaaren eri vaiheisiin. Näin ollen havaitsimme ATP1A1- ja PHB-estäjien yhdistelmällä synergistisen estovaikutuksen LCMV:n lisääntymiseen. Osoitamme, että ATP1A1:n estäjät tukahduttavat Lassa-viruksen ja Candid#1:n, elävästi vaimennetun Junín-viruksen rokotekannan, lisääntymistä, mikä viittaa siihen, että ATP1A1:n vaatimus viruksen lisääntymisessä on geneettisesti kaukana toisistaan olevien mammarenavirusten keskuudessa konservoitu. Tuloksemme viittaavat siihen, että kliinisesti hyväksyttyjä ATP1A1:n estäjiä, kuten digoksiinia, voitaisiin käyttää uudelleen ihmisille patogeenisten mammarenavirusten aiheuttamien infektioiden hoitoon.

**Tulos**

Lymfosyyttisen koriomeningiittiviruksen nukleoproteiinin interaktomianalyysi infektoituneissa soluissa paljastaa ATPase Na + /K + -kuljetuksen alayksikkö Alpha 1:n ja prohibitiinin isäntäsolutekijöinä, jotka osallistuvat mammarenavirusten elinkaareen.

**Esimerkki 1.5902**

Macaon erityishallintoalueen julkiseen terveydenhuoltojärjestelmään on kohdistunut suuria paineita Coronavirus taudin 2019 puhkeamisen aikana. Tässä tutkimuksessa raportoimme kymmenen COVID-19-potilaan kliiniset ja mikrobiologiset piirteet, jotka kirjattiin Centro Hospitalar Conde de São Januário (CHCSJ) -sairaalaan 21. tammikuuta - 16. helmikuuta 2020. Kaikilta potilailta kerättiin kliinisiä näytteitä, mukaan lukien nenänielun pyyhkäisynäytteet (NPS) / yskökset, virtsa ja ulosteet, viruksen RNA:n sarjatestausta varten standardilla qRT-PCR-määrityksellä. Kaikkiaan seitsemän tapausta oli tuontitapauksia ja kolme paikallisia tapauksia. Tuontitapausten mediaanikesto Macaoon saapumisesta sairaalahoitoon oli 3 päivää. Neljä potilasta tarvitsi happihoitoa, mutta yksikään heistä ei tarvinnut koneellista ventilaatiota. Kuolemaan johtaneita tapauksia ei todettu. Yleisimmät oireet olivat kuume (80 %) ja ripuli (80 %). Vaikeiden potilaiden ryhmässä oli huomattavasti enemmän iäkkäitä potilaita (p=0,045), korkeammat laktaattidehydrogenaasiarvot (p=0,002) ja kohonneet C-reaktiivisen proteiinin arvot kuin lievien ja keskivaikeiden potilaiden ryhmässä (p<0,001). SARS-CoV-2 RNA-signaalit olivat positiivisia kaikkien potilaiden NPS- ja ulostenäytteissä, mutta negatiivisia kaikissa virtsanäytteissä. SARS-CoV-2:n RNA:n irtoamista ulosteessa koskevien tietojemme ja NPS-näytteiden viruksen havaitsemisessa mahdollisesti esiintyvän viiveen perusteella suositellaan sekä uloste- että hengitysnäytteiden arviointia diagnostisen herkkyyden parantamiseksi ja myös kotiuttamispäätöksen helpottamiseksi ennen kuin viruksen RNA:n irtoamisen merkitys ulosteessa on selvitetty.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n RNA:n irtoamisen arviointi kliinisissä näytteissä ja 10 potilaan kliiniset ominaisuudet, joilla oli COVID-19 Macaossa.

**Esimerkki 1.5903**

Sveitsin elintarviketurvallisuus- ja eläinlääkintäviraston PathoPig-hankkeeseen diagnosoitavaksi toimitettujen sikojen loisten monimuotoisuuden, kliinisen osallisuuden ja zoonoosipotentiaalin arvioimiseksi 74 sveitsiläiseltä tilalta peräisin olevien imettävien porsaiden (n = 39), vieroitettujen porsaiden (n = 60) ja lihotuksen alussa olevien porsaiden (n = 26) ulosteet (n = 125) tutkittiin kolmella koproskooppisella menetelmällä (sedimentaatio/sinkkikloridiflotaatio, SAFC ja Ziehl-Neelsen-värjäys). Näytteet, jotka olivat mikroskooppisesti positiivisia Cryptosporidiumin suhteen, testattiin edelleen PCR/sekvensoinnilla lajin määrittämiseksi. Useimmin havaittu loinen oli Balantidium coli, fakultatiivinen patogeeninen sädesieni, jolla on zoonoosipotentiaalia, 5,1, 36,7 ja 50,0 prosentissa imeväis-, vieroitus- ja lihotustiloista sekä 43,2 prosentissa tiloista; yhteyttä tautiin ei kuitenkaan havaittu. Isospora (syn. Cystoisospora) suis -infektioita havaittiin 13,3 ja 11,1 prosentilla imettävistä porsaista, joilla oli ripuli ja joilla ei ollut ripulia, ja 10,0 ja 13,3 prosentilla vieroitetuista porsaista ja lihotetuista porsaista, joilla oli ripuli. Kryptosporidium-tartuntoja todettiin 10,3 prosentilla imettävistä porsaista, 15,0 prosentilla vieroitetuista porsaista ja 19,2 prosentilla lihotettavista porsaista sekä 18,9 prosentilla tiloista. Mielenkiintoista oli, että tunnistettiin kaksi ikään liittyvää lajia: C. suis nuoremmilla porsailla (2-6 viikkoa) ja C. scrofarum vanhemmilla porsailla (6-17 viikkoa). Yksikään C. scrofarum -tartunnan saaneista sioista (n = 8) ei saanut ripulia, mutta kolmella neljästä C. suis -tartunnan saaneesta porsaasta (kahdessa tapauksessa samanaikainen tartunta I. suis -tartunnan kanssa) oli ripuli. Zoonoottista C. parvum -lajia ei havaittu, mutta sikaan sopeutuneen lajin aiheuttamia tartuntoja ihmisiin on kuitenkin raportoitu satunnaisesti. Ascaris suum, Trichuris suis ja Strongylida havaittiin harvoin (b 4 %) kaikissa ikäryhmissä.

**Tulos**

Sveitsiläisiä sikoja infektoivien endoparasiittien esiintyminen, kliininen osuus ja zoonoosipotentiaali

**Esimerkki 1.5904**

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

**Tulos**

CORONAVIRUS E-PROTEIINI MUODOSTAA IONIKANAVIA TOIMINNALLISESTI JA RAKENTEELLISESTI VAIKUTTAVIEN KALVOLIPIDIEN KANSSA.

**Esimerkki 1.5905**

Iäkkäillä aikuisilla rokotuksista saatava hyöty tartuntatautien ehkäisemiseksi on rajallinen, mikä johtuu pääasiassa siitä, että adaptiivinen immuunijärjestelmä ei kykene tuottamaan suojaavaa immuniteettia. Iästä riippuva immuunikompetenssin heikkeneminen, jota usein kutsutaan immunosenesenssiksi, johtuu synnynnäisten ja adaptiivisten immuunivasteiden asteittaisesta heikkenemisestä, ja suurin osa immuunijärjestelmän ikääntymisen mekanismeja koskevista näkemyksistä on saatu hiirimalleilla tehdyistä tutkimuksista. Tässä katsauksessa selvitetään, miten hyvin näitä malleja voidaan soveltaa ikääntymisprosessin ymmärtämiseen koko ihmisen 80-100-vuotisen elämän aikana, ja keskustellaan viimeaikaisista edistysaskelista, jotka koskevat iän aiheuttaman adaptiivisen immuniteetin heikkenemisen taustalla olevien mekanismien paljastamista ja luonnehtimista ihmisillä.

**Tulos**

Immuunin vanhenemisen ymmärtäminen rokotevasteiden parantamiseksi

**Esimerkki 1.5906**

Sinkki voi olla uusi riskitekijä iäkkäiden keuhkokuumeelle. Tässä erityisartikkelissa tarkasteltiin keuhkokuumeongelman laajuutta (sen esiintyvyyttä, sairastuvuutta ja kuolleisuutta) ikääntyneillä, sen etiologiaa ja iän lisääntymiseen liittyvää immuunijärjestelmän säätelyhäiriötä. Lisäksi esittelimme kirjallisuudesta, myös äskettäin tekemästämme työstä, saatuja todisteita siitä, että alhainen sinkkitilanne (jota esiintyy yleisesti ikääntyneillä) heikentää immuunitoimintaa, vähentää vastustuskykyä taudinaiheuttajia vastaan ja liittyy keuhkokuumeen lisääntyneeseen esiintyvyyteen ja kestoon, mikrobilääkehoidon lisääntyneeseen käyttöön ja kestoon sekä myös lisääntyneeseen kokonaiskuolleisuuteen ikääntyneillä. Riittämätön sinkkivarasto saattaa siis olla iäkkäiden keuhkokuumeen riskitekijä. Tarvitaan satunnaistettuja, kaksoissokkoja ja kontrolloituja tutkimuksia, jotta voidaan selvittää, onko sinkkilisä tehokas ja mahdollisesti edullinen keino vähentää keuhkokuumeen aiheuttamaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta tässä haavoittuvassa väestöryhmässä. Anna kolmesta viiteen avainsanaa tai -lausetta.

**Tulos**

Sinkki: uusi keuhkokuumeen riskitekijä vanhuksilla? NIH Public Access

**Esimerkki 1.5907**

Ihmisen seerumin vasta-aineet enteropatogeenistä naudan koronavirusta vastaan havaittiin kaksinkertaisella immunodiffuusiolla (DID), infektiivisyyden neutraloinnilla, epäsuoralla immunofluoresenssilla ja immuunielektronimikroskopialla. DID-testissä reagoivat ihmisseerumit neutraloivat nautaeläinten koronavirusten infektiivisyyden indeksiin 2,5 - ~> 5. Yhdeksäntoista DID-negatiivista, lämpöinaktivoitua seerumia 40:stä oli neutralointi-indeksit 1 - 3,0. Ihmisen seerumi, jossa oli neutraloivia ja DID-vasta-aineita, tuotti naudan koronaviruksen infektoimissa soluissa samanlaista juxtanucleaarista ja sytoplasmista fluoresenssia kuin naudan immuuniseerumi. Ihmisen ja naudan seerumin vasta-aineet olivat vuorovaikutuksessa naudan koronaviruksen peplomereiden kanssa, mattauttivat ja siltasivat niitä, kun niitä oli liikaa, ja helpottivat suurten virusaggregaattien muodostumista, kun niitä oli vastaavina pitoisuuksina. Virus-vasta-ainekompleksiin lisätty komplementti ei muuttanut erityisesti yksittäisten, vasta-aineita sisältävien virushiukkasten tai aggregaatteina olevien virushiukkasten morfologiaa. Koronaviruksen ja sen virus-vasta-ainekompleksien elektronimikroskooppisella jäljittämisellä löydettiin todisteita koronaviruksen siirtymisestä kokeellisesti inokuloidusta vasikasta ihmiseen ja siitä seuranneesta gastroenteriitistä.

**Tulos**

Lääketieteellinen mikrobiologia ja immunologia Ihmisen seerumin vasta-aineiden reaktiivisuus enteropatogeenisen nautaeläinten koronaviruksen antigeenien kanssa.

**Esimerkki 1.5908**

Kissan koronavirusten (FCoV) kuvailevaa jakautumista ja fylogeniaa tutkittiin kissoilla, joilla epäiltiin olevan kissojen tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) Malesiassa. Haimanesteistä ja/tai biopsianäytteistä tehtiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-PCR), joka kohdistui FCoV:n genomin 3'untranslated region (3'UTR) konservoituneeseen alueeseen. Kahdeksankymmentäyhdeksän prosenttia näytteeksi otetuista eläimistä oli positiivisia FCoV:n esiintymisen suhteen. FCoV-positiivisista kissoista 80 prosenttia oli uroksia ja 64 prosenttia alle 2-vuotiaita. FCoV-positiivisten tapausten joukossa oli 56 prosenttia DSH-, 40 prosenttia persialais- ja 4 prosenttia siamilaiskissoja. FIP-tapausten 10 valitun monistetun tuotteen nukleotidisekvenssit määritettiin. Sekvenssivertailu osoitti, että kenttäisolaateilla oli 96 prosentin homologia ja muutamia pistemutaatioita. Homologian aste laski 93 prosenttiin, kun sitä verrattiin vertailukantoihin. Fylogeneettisen puun yleinen haarautumiskuvio osoitti kaksi erillistä klusteria, joista kaikki malesialaiset isolaatit kuuluvat yhteen geneettiseen pääklusteriin. Nämä tulokset ovat ensimmäiset geneettiset tiedot FCoV:stä Malesiassa.

**Tulos**

Malesian kissojen tarttuvan vatsakalvotulehduksen virusisolaattien kuvaileva jakautuminen ja fylogeneettinen analyysi.

**Esimerkki 1.5909**

Taustaa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) koostuu positiivisen aistimuksen omaavasta yksijuosteisesta RNA-genomista ja neljästä rakenneproteiinista: piikistä, kuoresta, kalvosta ja nukleokapsidiproteiinista. Viruksen genomin kokoaminen viruspartikkeleiksi edellyttää viruksen rakenneproteiineja, ja sen uskotaan tapahtuvan viruksen genomin tiettyjen sekvenssien ja RNA-rakenteiden tunnistamisen kautta. Menetelmät ja tulokset: MERS-koronaviruksen kaltaisten hiukkasten (MERS VLP) tuotantoon tarkoitettu viljelyjärjestelmä määritettiin ja vakiinnutettiin elektronimikroskopian ja yhdessä ilmentyvien viruksen rakenneproteiinien havaitsemisen avulla. VLP-järjestelmän avulla tunnistettiin 258-nukleotidinen RNA-fragmentti, joka kattaa MERS-CoV:n genomin nukleotidit 19 712-19 969 (nimetty PS258(19712-19969) ME ), joka toimii pakkaussignaalina. RNA-pakkaussignaalin kokoaminen MERS VLP:iin on riippuvainen viruksen nukleokapsidiproteiinista. Lisäksi PS258(19712-19969) ME:n 45-nukleotidinen stabiili stem-loop-alirakenne oli vuorovaikutuksessa sekä viruksen nukleokapsidiproteiinin N-terminaalisen domainin että C-terminaalisen domainin kanssa. Lisäksi toimiva SARS-CoV:n RNA:n pakkaussignaali ei päässyt yhdistymään MERS VLP:iin, mikä osoitti virusspesifistä RNA-genomin yhdistymistä. Päätelmät: MERS-oV:n RNA-pakkaussignaali tunnistettiin havaitsemalla GFP-ekspressio sen jälkeen, kun heterologista mRNA:ta GFP-PS258(19712-19969) ME:tä kantavia MERS-VLP:itä inkuboitiin viruksen sallivien Huh7-solujen kanssa. MERS VLP -järjestelmä voisi auttaa meitä ymmärtämään virusinfektiota ja morfogeneesiä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen RNA-pakkaussignaalin nukleokapsidiproteiinista riippuvainen kokoaminen.

**Esimerkki 1.5910**

Tässä asiakirjassa, joka perustuu asiaa koskeviin kirjallisuusartikkeleihin ja kirjoittajien kliiniseen kokemukseen, esitellään akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää (ARDS) sairastavien kriittisesti sairaiden potilaiden tavoitteellinen hengityksen hallinta, joka voi auttaa parantamaan lääkäreiden kykyä hoitaa näitä potilaita. ARDS:n muunneltujen riskitekijöiden varhainen tunnistaminen ja sairaalassaoloaikana pahentavien tekijöiden, kuten suojaamattoman mekaanisen ventilaation, useiden verituotteiden verensiirtojen, positiivisen nestetasapainon, hengityskoneeseen liittyvän keuhkokuumeen ja mahalaukun aspiraation, välttäminen voi auttaa vähentämään sen esiintyvyyttä. Riskipotilaiden varhainen laaja kliininen, laboratorio- ja kuvantamisarviointi mahdollistaa ARDS:n oikean diagnoosin, liitännäissairauksien arvioinnin ja ennusteindeksien laskemisen, jotta hoito voidaan suunnitella huolellisesti. Antibioottien nopea antaminen ja elvytystoimenpiteet sepsiksen ja septisen shokin yhteydessä suojaaviin ventilaatiostrategioihin ja varhainen lyhytaikainen halvaus, joka liittyy erilaisiin ventilaatiotekniikoihin (rekrytointitoimenpiteet, joihin liittyy riittävä positiivisen uloshengityspaineen titraus, makuuasento ja uudet kehonulkoisen membraanihapetuksen tekniikat) vaikeassa ARDS-taudissa, voivat auttaa parantamaan sen ennustetta. ARDS-potilaiden uudelleenarviointi kolmantena kehityspäivänä (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), biomarkkerit ja vaste infektiohoitoon) mahdollistaa muutokset alkuperäisiin hoitosuunnitelmiin ja voi auttaa vähentämään ARDS-kuolleisuutta.

**Tulos**

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää sairastavien kriittisesti sairaiden potilaiden tavoitteellinen hengityksen hoito

**Esimerkki 1.5911**

Duchennen lihasdystrofia (DMD) on X-sidonnainen sairaus, jolle on ominaista etenevä lihasrappeuma, joka johtuu dystrofiinin puuttumisesta. Eksonien skippaaminen antisense-oligonukleotideilla (ASO) on viime aikoina saanut tunnustusta DMD:n hoitokeinona. Peptidin liittäminen ASO:iden fosforodiamidaattimorfoliinirunkoon (PMO) tuotti peptidikonjugoituja PMO:ita (PPMO), joilla on huomattavasti parempi farmakokineettinen profiili. Eläinmalleissa testattuina PPMO:t osoittavat tehokasta eksonien skippausta kohdelihaksissa ja pidentynyttä dystrofiinin palautumisen kestoa hoito-ohjelman jälkeen. Tässä esitetään yhteenveto DMD:n tärkeimmistä patofysiologisista piirteistä ja PPMO:iden kehittymisestä lupaaviksi eksonien ohitusaineiksi, joilla pyritään pelastamaan DMD:n ja muiden neuromuskulaaristen sairauksien viallinen geeniekspressio. Luetellut PPMO-laboratoriolöydökset vastaavat alan viimeisimpiä suuntauksia ja korostavat esteitä, jotka on voitettava ennen kuin eläimiin perustuva tutkimus voidaan siirtää neuromuskulaarisista sairauksista kärsivien potilaiden tarpeisiin räätälöityihin kliinisiin tutkimuksiin.

**Tulos**

Peptidi-konjugaatti antisense-pohjainen splice-korjaus Duchennen lihasdystrofiaa ja muita neuromuskulaarisia sairauksia varten

**Esimerkki 1.5912**

SARS-potilaiden kudosten patologinen karakterisointi osoitti vakavia vaurioita rajoitetuissa kudoksissa, kuten keuhkoissa, mutta muissa kudoksissa, kuten suolistossa ja aivoissa, ei ollut havaittavissa soluvaurioita. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin ihmisen (OL) ja rotan (C6) hermosolulinjojen alttiutta SARSiin liittyvälle koronavirukselle. Molemmat hermosolulinjat eivät osoittaneet ilmeisiä sytopaattisia vaikutuksia (CPE) infektiolla, mutta tuottivat virusta, jonka infektiivisyys oli 10 2-5 per ml, mikä oli jyrkässä ristiriidassa infektoituneiden Vero E6 -solujen tuottaman >10 9 per ml:n viruksen kanssa, joka osoitti lytistä infektiota, johon liittyi tyypillinen pyöristyvä CPE. Mielenkiintoista on, että suolistosolulinjan CaCo-2 infektio ei myöskään aiheuttanut ilmeistä CPE:tä, ja virustuotanto oli hieman alhaisemmalla tasolla kuin Vero E6 -soluviljelmässä. Viruksen solureseptori, angiotensiinikonvertaasientsyymi 2, ilmentyi samankaltaisella tasolla Vero E6- ja CaCo-2-soluissa, mutta OL- ja C6-soluissa sitä ei voitu havaita.

**Tulos**

Ihmisen ja rotan hermosolulinjojen alttius SARS-koronaviruksen aiheuttamalle infektiolle.

**Esimerkki 1.5913**

Reaaliaikaista kvantitatiivista käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiota (rRT-PCR) käytetään nykyään laajalti viruspatogeenien osoittamiseen erilaisista ihmisnäytteistä. Sisäisten kontrollien käyttö näiden määritysten koko prosessin validoimiseksi on välttämätöntä, jotta voidaan estää odottamattomasta inhibitiosta tai tehottomasta uutosta johtuvat väärän negatiiviset tulokset. Tässä tutkimuksessa kuvaamme strategian, jolla tuotetaan vakaa sisäinen kontrolli rRT-PCR:lle pakkaamalla vierasta RNA:ta influenssavirioihin plasmidipohjaisella käänteisgeneettisellä tekniikalla. Influenssaviruksen kuorirakenne voi tehokkaasti suojata RNA-segmenttejä RNaasin pilkkomiselta, mikä tarjoaa etua sen rutiinikäytölle sisäisenä kontrollina. Tätä lähestymistapaa hyödyntäen tuotimme onnistuneesti rekombinantti-influenssaviruksen (rPR8-HCV), joka sisältää C-hepatiittiviruksen (HCV) RNA-genomin 5′:n siirtämätöntä aluetta (5′ UTR). Inaktivoinnin ja puhdistuksen jälkeen rPR8-HCV-partikkelit osoittautuivat RNaasille resistenteiksi ja vakaiksi 4 °C:ssa vähintään 252 päivän ajan ihmisen plasmassa, eivätkä ne hajonneet edes sen jälkeen, kun ne oli pakastettu ja sulatettu useita kertoja. Nämä tulokset olivat toistettavissa COBAS TaqMan HCV -testissä 164 päivän ajan. Lisäksi kimeerisiä influenssavirushiukkasia voitiin tuottaa helposti alkiomunissa, eivätkä ne olleet inaktivointikäsittelyn jälkeen tartuntakykyisiä. Lisäksi tämä strategia voitaisiin mukauttaa myös muiden RNA-kohteiden reaaliaikaisiin kliinisiin sovelluksiin, mikä tarjoaa universaalin lähestymistavan, jolla on laajat kliiniset sovellukset rRT-PCR-testeissä.

**Tulos**

Kimeeristen influenssavirusten käyttö uutena sisäisenä kontrollina diagnostisissa rRT-PCR-määrityksissä.

**Esimerkki 1.5914**

Kliiniset potilasprofiilit H5N1- tai SARS-infektion yhteydessä. Kahdesta H5N1-infektiotapauksesta on raportoitu aiemmin (Uiprasertkul et al., 2005) . Lyhyesti sanottuna ensimmäinen tapaus oli aiemmin terve 6-vuotias poika, joka sai kuumetta ja hengenahdistusta. Antibioottihoidosta huolimatta hänen tilansa heikkeni, ja rintakehän röntgenkuvassa todettiin oikean alalohkon sameus. Nasofaryngeaalinen aspiraatti oli positiivinen influenssa A:n suhteen, ja PCR-tutkimus osoitti positiivisen tuloksen H5:n suhteen ja negatiivisen H1:n ja H3:n suhteen. Hänelle aloitettiin oseltamiviirin käyttö 2 päivää ennen kuolemaa. Toinen tapaus oli 33-vuotias mies, joka oli aiemmin ollut hyvässä kunnossa ja joka otettiin hoitoon, koska hänellä oli ollut neljä päivää kuume, huonovointisuus, kurkkukipu ja yskä, jossa oli veristä ysköstä. Rintakehän röntgenkuvassa todettiin oikean alalohkon konsolidaatio. Huolimatta oseltamiviirihoidosta 2 päivää sairaalaan tulon jälkeen hänen tilansa huononi ja hänelle kehittyi ARDS. H5-viruksen PCR-testaus oli positiivinen sairauden 6. päivänä, jolloin hän kuoli. Tutkimuksessamme käytettyjen yhdeksän SARS-potilaan kliiniset profiilit on raportoitu aiemmin (Nicholls ym., 2006). Ihmisen keuhkot, jotka saatiin keuhkojen ulkopuoliseen sairauteen kuolleelta potilaalta, toimivat normaalina kontrollina, ja professori D. Kerjaschki, Wienin lääketieteellisen yliopiston patologian laitokselta, toimitti ne ystävällisesti eettisten ohjeiden mukaisesti. Hiirten H5N1-infektiokokeessa käytettiin naaraspuolisia C57BL/6N-hiiriä (6-8 viikon ikäisiä). Hiiret nukutettiin isofluraanilla ja infektoitiin intranasaalisesti elävällä H5N1-lintuinfluenssaviruksella (kanta A/HK/483/97), jonka TCID 50 -ekvivalenttiannos oli 10 2 ja 10 1 . Hiiriä tarkkailtiin päivittäin ja ne lopetettiin kudosnäytteenottoa varten päivänä 4 tartunnan jälkeen. Keuhkokudokset kerättiin ja kiinnitettiin 10-prosenttiseen formaliiniin. Koe suoritettiin bioturvallisuustason III laboratoriossa. Tappavat keuhkoinfektiot pernarutto-, Y. pestis- ja apinarokkoviruksella sekä isorokkoviruksen, Marburg-viruksen, läntisen hevoseläinten enkefaliittiviruksen (WEE) ja itäisen hevoseläinten enkefaliittiviruksen (EEE) infektiot ja keuhkonäytteiden otto suoritettiin Yhdysvaltain armeijan lääketieteellisessä tutkimuslaitoksessa (US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick) laitoksen ohjeiden mukaisesti. Näytteet saatiin USAMRIID:n patologian arkistokokoelmasta.

**Tulos**

Oksidatiivisen stressin ja Toll-tyyppisen reseptorin 4 signaalin tunnistaminen akuutin keuhkovaurion keskeiseksi reitiksi LISÄTIETOJA KOKEELLISISTA MENETELMISTÄ

**Esimerkki 1.5915**

MERS-CoV:n ja SARS-CoV:n kuoren piikkiproteiinit (S-proteiinit) määräävät viruksen isäntätrooppisuuden ja pääsyn isäntäsoluihin, ja ne ovat lupaava kohde ennaltaehkäisevien ja terapeuttisten lääkkeiden kehittämiselle. Tässä esitämme korkearesoluutioiset rakenteet trimeerisistä MERS-CoV- ja SARS-CoV:n S-proteiineista niiden fuusiota edeltävässä konformaatiossa yhden hiukkasen kryoelektronimikroskopian avulla. Kokonaisrakenteet muistuttavat muiden koronavirusten, kuten HKU1:n, MHV:n ja NL63:n, hiljattain raportoituja rakenteita, lukuun ottamatta reseptoria sitovaa domeenia (RBD). Kuvasimme RBD:n kaksi tilaa, joissa reseptoria sitova alue on joko hautautunut (makuuasento) tai paljastunut (seisova tila), mikä osoittaa, että RBD on luonnostaan joustava ja reseptori tunnistaa sen helposti. Kuuden ihmistä infektoivan koronaviruksen sekvenssikonservaatioanalyysi osoitti, että fuusiopeptidi, HR1-alue ja keskuskierre ovat potentiaalisia kohteita laajasti neutraloivien vasta-aineiden synnyttämiseksi.

**Tulos**

ARTIKLA MERS-CoV- ja SARS-CoV-piikkiglykoproteiinien kryo-EM-rakenteet paljastavat dynaamiset reseptoria sitovat alueensa.

**Esimerkki 1.5916**

Sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) puhkeamiset sikatiloilla ovat aiheuttaneet merkittäviä taloudellisia menetyksiä sianliha-alalla sen jälkeen, kun siitä ilmoitettiin ensimmäisen kerran Thaimaassa kymmenen vuotta sitten. Anekdoottiset todisteet viittaavat siihen, että PEDV on nyt endeeminen tällä alueella, joten genomitiedot kiertävästä PEDV:stä ovat tärkeitä molekyylivalvonnan ja kenttärokotusten mahdollisten hyötyjen arvioinnin kannalta. Tässä tutkimuksessa luonnehdimme PEDV-infektiota thaimaalaisilla kaupallisilla sikatiloilla seulomalla 769 näytettä ulosteista ja ohutsuolen sisällöstä, jotka otettiin vuosina 2011-2016 ripuloivilta sioilta. Käyttämällä käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota, joka kohdistui piikki- (S) geeniin, 153 PEDV-positiivisesta näytteestä analysoitiin lisäksi avoimen lukukehyksen 3 ja nukleokapsidin (N) geenit. Vertailu 95 näytteestä, joiden nukleotidisekvensointi onnistui kaikkien kolmen geenin osalta, paljasti evolutiivista monimuotoisuutta thaimaalaisten PEDV-kantojen välillä. Fylogeneettiset analyysit viittaavat siihen, että vaikka jotkin thaimaalaiset kannat muuttuivat vain vähän aiemmista vuosista, toiset muistuttivat enemmän Kiinassa hiljattain raportoituja kantoja. Mielenkiintoista oli, että kahdeksalla thaimaalaisella PEDV-kannalla oli aminohappojen poistoja N-proteiinissa. PEDV:n sekvenssien eroavuudet voivat olla syynä ajoittaisiin taudinpurkauksiin ja PEDV:n jatkuvaan säilymiseen kaupallisilla sikatiloilla. Tuloksemme antavat tärkeää tietoa liikkeessä olevista alueellisista PEDV-kannoista, mikä voi auttaa sopivien kantojen löytämisessä tuleviin PEDV-rokotteisiin.

**Tulos**

Thaimaan sikatiloilla levinneen sikojen epidemian ripuliviruksen spike-, ORF3- ja nukleokapsidigeenien analyysi, 2011-2016 Jakelu Creative Commons CC-BY 4.0 -lisenssin alaisuudessa

**Esimerkki 1.5917**

Hyttysten levittämästä chikungunya-viruksesta (CHIKV) on tullut merkittävä maailmanlaajuinen terveysongelma. Tartunnan saatuaan chikungunya-kuume (CHIKF) voi aiheuttaa pitkäaikaista nivelkipua ja niveltulehdusta, ja intensiivisestä tutkimuksesta huolimatta CHIKV:tä vastaan ei ole saatavilla lisensoitua rokotetta. Olemme kehittäneet kaksi rekombinanttista simpanssien adenovirus-rokotetta (ChAdOx1), jotka saavat aikaan nopean ja voimakkaan CHIKV:n vastaisen immuunivasteen yhdellä annoksella ilman adjuvantteja tai tehosterokotteita. Tässä raportoimme rokotteiden suojaavasta tehosta CHIKV-infektiota vastaan tappavassa A129-hiirimallissa. Tuloksemme osoittavat, että yksi adjuvantoimaton ChAdOx1 Chik- tai ChAdOx1 Chik ∆Cap-annos antoi täydellisen suojan tappavaa virushaastetta vastaan ja esti CHIKV:hen liittyvän vakavan tulehduksen. Nämä rokote-ehdokkaat tukivat yhtä pitkää eloonjäämisikää kuin heikennetty 181/25 CHIKV-referenssirokote, mutta ilman rokotteeseen liittyviä haittavaikutuksia, kuten painonlaskua. Rokottaminen joko ChAdOx1 Chik- tai ChAdOx1 Chik ∆Cap -rokotteella johti korkeisiin neutraloivien vasta-aineiden tittereihin, jotka liittyvät suojaan, mikä osoittaa, että kapsidin läsnäolo rokotekonstruktiossa ei välttämättä ole välttämätöntä suojan antamiseksi testatuissa olosuhteissa. Päätelmämme on, että molemmat replikaatiopuutteiset ChAdOx1 Chik -rokotteet ovat turvallisia myös A129-hiirillä käytettynä ja antavat täydellisen suojan tappavaa haastetta vastaan.

**Tulos**

Chikungunya-virusta vastaan tarkoitetun simpanssin adenovirusvektorilla täydennetyn rokotteen yksittäinen ja adjuvoimaton annos suojaa hiiriä täysin tappavalta taudilta.

**Esimerkki 1.5918**

Vahvoja todisteita (taulukko 2), jotka tukevat NIPPV:n roolia akuuttiin tai akuuttiin ja krooniseen hengitysvajaukseen johtavien eri tilojen hoidossa, on neljä seuraavista tiloista: (a) Intubaation ehkäiseminen potilailla, joilla on kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden akuutti pahenemisvaihe (AECOPD) (b) Akuutti kardiogeeninen keuhkoödeema (ACPO) ABSTRACT Noninvasiivinen ylipaineventilaatio (NIPPV) on tekniikka, jolla mekaaninen ventilaatio toteutetaan ilman endotrakeaalista intubaatiota tai trakeostomiaa. Tätä tekniikkaa hyödynnetään yhä enemmän sekä akuuteissa että kroonisissa tiloissa. Vahva näyttö tukee NIPPV:n käyttöä akuutissa hengitysvajauksessa endotrakeaalisen intubaation (ETI) ehkäisemiseksi ja ekstubaation helpottamiseksi kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden akuuttia pahenemisvaihetta sairastavilla potilailla, ETI:n välttämiseksi akuutissa kardiogeenisessa keuhkoödeemassa (ACPO) ja immuunipuutteisilla potilailla. Heikompi näyttö tukee NIPPV:n käyttöä potilailla, joilla on astman pahenemisvaiheiden aiheuttama ARF, leikkauksen jälkeinen ARF, keuhkokuume ja akuutti keuhkovaurio/akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä. NIPPV:tä olisi sovellettava tiiviissä seurannassa hoidon epäonnistumisen merkkien varalta, ja tällaisissa tapauksissa ETI:n olisi oltava välittömästi käytettävissä. Asianmukaisessa paikassa toimiva koulutettu työryhmä, huolellinen potilasvalinta ja optimaalinen laitevalinta voivat optimoida NIPPV:n tuloksen.

**Tulos**

Viimeaikaiset edistysaskeleet ei-invasiivisen ventilaation merkityksessä akuutissa hengitysvajauksessa

**Esimerkki 1.5919**

Koteloidut virukset tarvitsevat viruksen fuusioproteiineja edistääkseen viruksen kuoren sulautumista kohdesolukalvoon. Fuusion aikaansaamiseksi näissä proteiineissa tapahtuu suuria konformaatiomuutoksia, joiden on tapahduttava oikeassa paikassa ja oikeaan aikaan. Näiden tärkeiden proteiinien toiminnan ymmärtäminen edellyttää niiden tekijöiden ymmärtämistä, jotka säätelevät esifuusiotilan vakautta ja konformaatiomuutosten käynnistymistä. Mutaatioiden rakentaminen fuusioproteiinien transmembraanidomeeneihin (TMD) tai näiden domeenien korvaaminen lipidiankkureilla on osoittanut TMD:n osallistuvan fuusioprosessiin. Rakenteelliset ja molekyylitason yksityiskohdat TMD:n roolista näissä fuusiotapahtumissa ovat kuitenkin edelleen epäselviä. Aiemmin osoitimme, että eristetyt paramyxoviruksen fuusioproteiinien TMD:t assosioituvat monomeeri-trimeeritasapainossa käyttäen sedimentaatiotasapainon analyyttistä ultrasentrifugointia. Samanlaista lähestymistapaa käyttäen tässä esitelty työ osoittaa, että ebolaviruksen, influenssaviruksen, SARS CoV:n (severe acute respiratory syndrome coronavirus) ja rabiesviruksen fuusioproteiinien TMD:iden välillä esiintyy myös trimeerisiä vuorovaikutuksia. Tuloksemme viittaavat siihen, että TM-TM-vuorovaikutukset ovat tärkeitä erilaisten virusperheiden fuusioproteiinien toiminnassa. MERKITYS Monet tärkeät ihmisen patogeenit ovat kuorellisia viruksia, jotka käyttävät kalvoon sidottuja glykoproteiineja viruksen pääsyn välittämiseen. Näiden glykoproteiinien stabiilisuutta edistäviä tekijöitä on tunnistettu useiden virusten fuusioproteiinien ektodomeenista, mukaan lukien liukoisen ektodomeenin sisällä olevat jäännökset. Vaikka sen ajatellaan usein toimivan vain ankkurina, myös virusten fuusioproteiinien transmembraanidomeenin on todettu vaikuttavan proteiinin vakauteen ja toimintaan. Tässä tutkimuksessa osoitimme biofysikaalisen lähestymistavan avulla, että useiden tappavien taudinaiheuttajien - Ebola-viruksen, influenssaviruksen, SARS CoV:n ja raivotautiviruksen - fuusioproteiinien transmembraanidomeenit assosioituvat itse. Tämä havainto, joka koskee eri virusperheitä, viittaa siihen, että transmembraanidomeenien vuorovaikutukset voivat olla laajalti merkityksellisiä ja toimia uutena kohteena terapeuttista kehitystä varten. Viittaus Webb SR, Smith SE, Fried MG, Dutch RE. 2018. Erittäin patogeenisten virusten fuusioproteiinien transmembraanidomeenit osoittavat trimeeristä assosiaatiota in vitro. mSphere 3:e00047-18.

**Tulos**

Erittäin patogeenisten virusfuusion proteiinien transmembraanidomeenit osoittavat trimeeristä assosiaatiota in vitro.

**Esimerkki 1.5920**

Inflammasomit ovat osoittautuneet isännän immuunijärjestelmän kriittisiksi synnynnäisiksi antureiksi, jotka puolustautuvat patogeeni-infektioita, aineenvaihduntaoireyhtymää, solustressiä ja syövän etäpesäkkeitä vastaan maksassa. Infl inflammasomin kokoaminen aktivoi kaspaasi-1:n, joka edistää interleukiini-1β:n (IL-1β) ja interleukiini-18:n (IL-18) kypsymistä ja käynnistää pyroptoottisen solukuoleman (pyroptoosi). IL-18:lla on pleiotrooppisia vaikutuksia maksan NK-soluihin, se käynnistää FasL-välitteisen sytotoksisuuden ja interferoni-γ:stä (IFN-γ) riippuvaiset vasteet maksasairauksien kehittymisen ehkäisemiseksi. Huomattavaa huomiota on kuitenkin kiinnitetty inflammasomien patogeeniseen rooliin erilaisissa akuuteissa ja kroonisissa maksasairauksissa, kuten virushepatiitissa, nanohiukkasten aiheuttamassa maksavauriossa, alkoholi- ja ei-alkoholisteisessa steatohepatiitissa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto inflammasomien fysiologisten ja patologisten roolien viimeisimmistä edistysaskelista inflammasomipohjaisten terapeuttisten strategioiden kehittämiseksi edelleen ihmisen maksasairauksia varten.

**Tulos**

MINI REVIEW Inflammasome: Maksa-sairauksien kaksiteräinen miekka.

**Esimerkki 1.5921**

Zikavirusinfektio (ZIKV) voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia, kuten mikrokefaliaa imeväisillä, ja se voi aiheuttaa muita sairauksia, kuten Guillain-Barrén oireyhtymää, meningoenkefaliittia ja myeliittiä, joita voi esiintyä myös joillakin tartunnan saaneilla aikuisilla. Tällä hetkellä ZIKV-infektion hoitoon ei kuitenkaan ole olemassa hyväksyttyä lääkettä. Lääkkeiden uudelleenkäyttö on nopein tapa saada tehokas lääke maailmanlaajuisen kansanterveydellisen hätätilanteen, kuten zikaviruksen leviämisen, aikana. Tässä tutkimuksessa raportoimme Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston hyväksymästä lääkkeestä, joka on turvallinen lastenlääkkeeksi. Nitatsoksanidilla ja sen bioaktiivisella metaboliitilla, titsoksanidilla, on ZIKV:n vastainen potentiaali in vitro, ja tunnistimme, että niillä on antiviraalinen vaikutus mahdollisesti kohdistamalla viruksen kiinnittymisen jälkeiseen vaiheeseen.

**Tulos**

Pediatrinen lääke Nitatsoksanidi: Mahdollinen valinta zikan torjuntaan

**Esimerkki 1.5922**

Ihmisen taudinaiheuttajien ja niiden aiheuttamien tartuntatautien kirjo muuttuu jatkuvasti evoluution ja ihmispopulaatioiden vuorovaikutuksessa ympäristönsä ja toistensa kanssa tapahtuvien muutosten myötä. Uudet ihmisen taudinaiheuttajat syntyvät useimmiten eläimistä, mikä korostaa muiden kuin ihmisten muodostamien reservoaarien keskeistä roolia ihmisen tartuntataudeissa. Taudinaiheuttajat voivat myös ilmaantua uudelleen uusin ominaisuuksin, kuten moniresistenssinä, tai eri paikoissa, kuten Länsi-Niilin virus Yhdysvalloissa vuonna 1999, ja aiheuttaa uusia epidemioita. Useimmilla ihmisen taudinaiheuttajilla on evoluutiohistoria, jossa ne ensin ilmaantuvat ja aiheuttavat epidemioita, sopeutuvat epävakaasti, ilmaantuvat ajoittain uudelleen ja lopulta muuttuvat endeemisiksi, jolloin ne voivat aiheuttaa uusia taudinpurkauksia.

**Tulos**

Uudet tartuntataudit

**Esimerkki 1.5923**

Tutkimme sosiaalisen etäisyyden vaikutusta COVID-19-epidemian vaikutusten hallintaan käyttämällä yksinkertaista epidemiamallia, jossa tartunnalle alttiit, tartunnan saaneet ja poistetut henkilöt ovat alttiita. Osoitamme, että vaihtoehtoinen tai täydentävä lähestymistapa, joka perustuu alttiiden väestöryhmien kohdennettuun eristämiseen, voi tarjota tehokkaamman ja kestävämmän strategian, jonka taloudelliset ja sosiaaliset kustannukset ovat alhaisemmat ja joka toteutetaan lyhyemmässä ajassa ja jonka tuloksena syntyy kollektiivisesti immuuni väestö. . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville lisenssillä on tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Kohdennettu mukautuva eristysstrategia COVID-19-pandemiaa varten

**Esimerkki 1.5924**

Kuvaamme rokoteviruksen myöhäisen mRNA:n epätavallisen rakenteen. Näissä molekyyleissä tärkeän myöhäisen rakennepolypeptidin proteiinia koodaavia sekvenssejä edeltää pitkä johtava RNAa, joka on joissakin tapauksissa tuhansia nukleotideja pitkä. Nämä sekvenssit sijoittuvat viruksen genomin eri alueille, ja eräässä tapauksessa myöhäisgeenistä erottaa niitä yli 100 kb:n DNA-osa. Lisäksi johtavat sekvenssit sijoittuvat joko myöhäisgeenin ylävirtaan tai alavirtaan, transkriboituvat kummasta tahansa DNA-juosteesta ja fuusioituvat myöhäisgeenin koodaavaan sekvenssiin poly(A)-jaksolla. Tämä osoittaa, että rokotevirus tuottaa myöhäistä mRNA:ta kiinnittämällä proteiinia koodaavat sekvenssit muiden RNAa:iden 3' päähän.

**Tulos**

Rokotevirus tuottaa myöhäistä mRNA:ta epäjatkuvalla synteesillä.

**Esimerkki 1.5925**

Lähimenneisyyden suuronnettomuudet ovat vahvistaneet sitä arvoa, jonka NHS ja muut virastot ovat panostaneet kattavaan hätätilanne-, varautumis-, sopeutumis- ja reagointikehykseen. Siinä esitetään yksityiskohtainen rakenne NHS:n roolista kaikenlaisissa suuronnettomuuksissa ihmisen aiheuttamista katastrofeista influenssapandemiaan. Tämä on edellyttänyt viestintä-, liikenne-, turvallisuus-, sotilas- ja terveydenhuoltojärjestelmien valmistelua. Lisäksi käsitellään sitä, miten tapahtumaan reagoidaan paikallisella tasolla ja eri reagointitasoilla. Esimerkkejä siitä, miten tämä on toteutunut, kuvataan. Harjoittelijoille on järjestetty ylemmän ja syventävän tason erikoiskoulutusta, jotta uhrit voidaan luokitella tapahtumapaikalla ja jotta asianmukaisen koulutuksen saaneet lääkärit voivat vastaanottaa heidät. Sairaalat, ambulanssipalvelut ja tehohoitoyksiköt eri puolilla maata voivat käyttää verkostoja varmistaakseen nopean pääsyn suuriin traumakeskuksiin mutta myös erittäin kehittyneiden taitojen käyttöön, kun tarvitaan pitkälle kehitettyä henkistä tukea. NHS:n toiminta suuronnettomuuksissa on osoittautunut tehokkaaksi ja onnistuneeksi.

**Tulos**

Suuronnettomuuteen valmistautuminen ja organisointi suuronnettomuuden aikana

**Esimerkki 1.5926**

Meksikon eri kanitiloilla on viime vuosina esiintynyt ja levinnyt epitsoottisia ripulitautipesäkkeitä, jotka ovat aiheuttaneet suuria taloudellisia tappioita. Seitsemän 5 viikon ikäistä uusiseelantilaista valkoista kania (NZW), jotka valittiin satunnaisesti 35 sairastuneesta eläimestä, jotka palautettiin post mortem-, histopatologisia ja ultrastruktuuritutkimuksia varten, tutkittiin. Bakteriologiset ja parasitologiset tutkimukset tehtiin kolmelle muulle samanikäiselle sairaalle kanille. Kenttäkokeessa 45:tä 5 viikon ikäistä, ilmeisesti tervettä NZW-kania tarkkailtiin päivittäin terveydentilan osalta 5 viikon ajan. Osa kaneista ei reagoinut ennaltaehkäisevään lääkehoitoon, ja siksi niitä käytettiin taudin kehittymisen tutkimiseen. Kliiniset oireet, karkeat vauriot ja kuolleisuus kirjattiin ylös koko lihotuskauden ajan. Kahdeksan 8 viikon ikäistä NZW-kania, jotka selvisivät taudinpurkauksesta, arvioitiin gammaglobuliinien osalta seerumin kokonaisproteiinifraktiosta kolmen viikon aikana. Gammaglobuliinit mitattiin myös kahdeksasta samanrotuisesta ja -ikäisestä terveestä, tautivapaasta kanista. Ohutsuolen vauriot koostuivat limakalvomaisesta enteropatiasta, lymfosyyttisestä plasmosyyttisestä suolitulehduksesta, johon liittyi suonikalvojen surkastumista ja sulautumista, sekä pallosolujen hyperplasiasta. Seerumin turvotusta esiintyi. 3/7:n sairastuneen kanin jejunumin ja ileumin ultrastruktuuritutkimuksissa havaittiin apoptoosissa olevia enterosyyttejä, joihin oli sekoittunut degeneratiivisia ja/tai nekroottisia muutoksia sekä lymfosyyttien, makrofagien ja neutrofiilien infiltraatio ja mikrovillusten häviäminen. Joidenkin enterosyyttien ytimissä ja sytoplasmassa oli virushiukkasiin viittaavia elektronitiiviitä rakenteita. Lymfaattinen perna surkastui ja retikuloendoteelisolut lisääntyivät 7/7 kanissa. Interstitiaalista keuhkokuumetta todettiin 4/7 kanilla. Encephalitozoon cuniculi havaittiin 1/7 kanin aivoissa. Escherichia coli -bakteeria havaittiin 3/3 tapauksessa ja Eimeria spp. 2/3 tapauksessa. Kuolleisuus kenttätutkimuksessa oli 51,1 prosenttia, ja tauti levisi 9/9 häkissä. Gammaglobuliinien osuus tautipesäkkeestä selvinneissä kaneissa oli paljon pienempi (P = 0,0001) kuin tautivapaissa terveissä kaneissa (8,1 ± 1,0 ja 14,0 ± 1,0). Tauti oli monitekijäinen ja koostui subakuutista limaisesta enteropatiasta, jonka todennäköisesti aiheutti virusinfektio ja jota pahensi kaneille yleisten opportunististen patogeenien lisääntyminen. Tämä saattaa selittää ripulitaudista kärsivien kanien ohutsuolessa havaitut vakavat degeneratiiviset ja nekroottiset muutokset.

**Tulos**

Tutkimukset Meksikossa esiintyneiden kaupallisten lihakaneiden, joilla on ollut ripuliripulin epitsoottisia taudinpurkauksia, evoluutiosta, patologiasta ja immuniteetista: Tapausselostus

**Esimerkki 1.5927**

Lineaariset motiivit ovat lyhyitä, evolutiivisesti muovautuvia osia säätelyproteiineissa, ja ne tarjoavat matala-affiniteettisia vuorovaikutusrajapintoja. Näillä pienikokoisilla moduuleilla on keskeinen rooli solun säätelytoimintojen kaikkien osa-alueiden välittämisessä. Ne ovat erityisen merkittäviä solusignaalien välittämisessä, proteiinien liikevaihdon hallinnassa ja proteiinien lokalisoinnin ohjaamisessa. Motiiveja on niiden tärkeyden vuoksi ymmärretty yllättävän vähän, mikä johtuu suurelta osin siitä, että niiden löytäminen on vaikeaa sekä kokeellisesti että laskennallisesti. Eukaryotic Linear Motif (ELM) -resurssi osoitteessa http:// elm.eu.org tarjoaa biologiselle yhteisölle kattavan tietokannan tunnetuista kokeellisesti validoiduista motiiveista ja etsintätyökalun, jolla voidaan löytää oletettuja lineaarisia motiiveja käyttäjien lähettämistä proteiinisekvensseistä. ELM-tietokannan tämänhetkinen päivitys sisältää 1800 kommentoitua motiivi-instanssia, jotka edustavat 170 erillistä toiminnallista luokkaa, mukaan lukien noin 500 uutta instanssia ja 24 uutta luokkaa. Useita vanhempia motiiviluokkia on myös tarkistettu, jolloin annotointia on parannettu ja uusia tapauksia lisätty. Lisäksi täyden tekstin hakuominaisuuksien lisääminen, parannettu käyttöliittymä ja yksinkertaistettu eräajona tapahtuva lataaminen ovat parantaneet ELM-tietojen yleistä saatavuutta. ELM-resurssin motiivien löytöosioon on lisätty suojelua, ja siihen on sisällytetty rakenteellisia attribuutteja, joiden avulla käyttäjät voivat erottaa biologisesti merkitykselliset motiivit stokastisesti esiintyvistä ei-funktionaalisista yksilöistä. Kuva 5 . ELM-resurssin skeema ja tietojen elinkaari. Annotoituja ELM-luokkia ja niiden esiintymiä voidaan hakea tietokantakyselyllä. Motiivien havaitsemisputken suorittaman sekvenssihaun avulla annotoidut ELM-luokat tuottavat oletettuja esiintymiä kyselysekvensseissä. Lisäämällä kokeellisia todisteita ja viitteitä näistä oletetuista instansseista tulee ehdokkaita annotoitaviksi instansseiksi, ja jatkokäsittelyn myötä niistä tulee lopulta täysin annotoituja instansseja.

**Tulos**

ELM - eukaryoottisten lineaaristen motiivien tietokanta

**Esimerkki 1.5928**

Zikavirus on julistettu kansainvälisesti merkittäväksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi. Taudintorjunta- ja ehkäisykeskus on julkaissut ohjeet, joissa muistutetaan terveydenhuollon työntekijöitä siitä, miten tärkeää on ryhtyä toimiin zikaviruksen leviämisen estämiseksi, miten testata ja eristää potilaat, joiden epäillään kantavan zikavirusta, ja miten suojautua tartunnalta. Siksi on erittäin tärkeää, että terveydenhuollon ammattilaiset ovat täysin tietoisia Zika-virukseen varautumisesta ja vastatoimenpiteistä, jos Malesiassa ilmenee taudinpurkaus, jotta taudinpurkaus voidaan nopeasti ja tehokkaasti hillitä, varmistaa yksilöiden tai terveydenhuoltohenkilöstön turvallisuus sekä estää taudin leviäminen edelleen. Tämän tutkimuksen tavoitteena on osoittaa, miten valmistautuneita malesialaiset terveydenhuollon ammattilaiset ovat zikavirusta vastaan ja miten hyvin he pystyvät reagoimaan taudin puhjetessa. Kohdejoukkona oli yhteensä 504 terveydenhuollon ammattilaista (128 yleislääkäriä, 215 yhteisöfarmaseuttia, 161 sairaanhoitajaa) yksityisistä terveysklinikoista Malesian neljässä osavaltiossa, joissa Zika-tapauksia epäiltiin. Kunkin luokan otoskoko laskettiin käyttämällä väestöosuuden arviointikaavaa. Laskettuun otoskokoon lisättiin 10 prosenttia vastaamattomuuden kompensoimiseksi. Center For Disease Control and Prevention ja Maailman terveysjärjestö (WHO) toimittivat tarkistuslistan, jonka avulla voidaan arvioida, kuinka hyvin terveydenhuollon ammattilaiset ovat valmistautuneet Zika-taudin puhkeamiseen. Tämä tarkistuslista muutettiin kyselylomakkeeksi, jotta voitaisiin arvioida terveydenhuollon ammattilaisten valmiutta ja reagointia Zika-epidemiaan. Yhteisöfarmaseutit eivät ole vieläkään valmistautuneet Zika-epidemiaan ja eivät ole riittävästi valmistautuneet siihen verrattuna yksityisen sektorin yleislääkäreihin. Näin ollen yhteisön farmaseuttien olisi osallistuttava Malesian terveysministeriön järjestämään täydennyskoulutukseen, joka voi auttaa heitä reagoimaan Zika-epidemiaan.

**Tulos**

mikro-organismit Zika-epidemia Malesian yksityisten terveydenhuollon ammattilaisten hätävalmius ja reagointi: Ovatko he valmiita?

**Esimerkki 1.5929**

Tässä luvussa käsitellään globaalin terveysturvan käsitettä, sen aiheuttamia keskeisiä haasteita ja diplomatian roolia niihin vastaamisessa. Aluksi hahmotellaan laajennettua käsitystä turvallisuudesta ja kuvataan terveysturvan käsitettä, mukaan lukien yhteiskunnallisen terveysturvan ja yksilöllisen eli henkilökohtaisen terveysturvan kaksoisnäkökulmat. Lisäksi kuvataan poliittista taustaa. Sen jälkeen hahmotellaan yhteiskunnallisen terveysturvan keskeisiä kysymyksiä, kuten merkittäviä uhkia ja nykyisiä vastatoimia. Uhkia ovat muun muassa sellaisten tartuntatautien ilmaantuminen, jotka ylittävät lajirajan eläimistä ihmisiin, ilmastonmuutos, taudinaiheuttajien tarkoituksellinen käyttö ja tarttumattomien tautien kasvava taakka. Lisäksi käsitellään nykyisiä lähestymistapoja yhteiskunnan terveysturvaan kohdistuviin uhkiin vastaamiseksi sekä kansainvälisten asioiden roolia. Luvussa kuvataan sitten yksilön terveysturvaan liittyviä avainkysymyksiä, kuten lääkkeiden ja muiden terveyteen liittyvien tuotteiden ja palvelujen luotettavaa saatavuutta sekä saatavuuden poliittisesti ja taloudellisesti arkaluonteisia tekijöitä. Luvussa pohditaan sitten, miten voidaan varmistaa vahvempi maailmanlaajuinen terveysturva tulevaisuudessa. Turvallisuutta ei voida enää määritellä suppeasti toisen valtion aiheuttaman sotilaallisen uhan puuttumisena, kuten Adam Smithin kirjoittaessa tutkielmansa hallituksen velvollisuuksista (Smith 1776 ). Terveysturva - suojelu terveyteen kohdistuvilta uhkilta - on nyt tunnustettu tärkeäksi ei-perinteiseksi turvallisuuskysymykseksi. Pandemioiden maailmanlaajuiset vaikutukset, lääkeväärennösten yleistyminen, terveydenhuollon rooli konfliktien jälkeisissä ympäristöissä ja tehokkaan terveydenhuollon yleisen saatavuuden parantamisen keskeinen merkitys taloudelliselle kehitykselle ovat kaikki esimerkkejä globaalien terveyskysymysten ja muiden inhimillisen turvallisuuden ulottuvuuksien kasvavasta yhtymäkohdasta. Laajasti määriteltynä terveysturvaan liittyy sekä yhteiskunnallinen että yksilöllinen näkökulma. Yhteiskunnallisella tasolla maailmanlaajuinen terveysturva tarkoittaa kollektiivisen haavoittuvuuden vähentämistä maailmanlaajuisille kansanterveysuhkille, jotka ovat sekä välittömiä että asteittaisia. Nämä uhat ovat usein rajat ylittäviä, ja ne voivat johtua ihmisen ja eläimen rajapinnassa luonnollisesti esiintyvistä tartunnanaiheuttajista, mutta ne voivat johtua myös kemikaaleista, toksiineista ja säteilystä tai olla tahallisesti aiheutettuja terroritekoja. Muiden kuin tartuntatautien tasainen ja kasvava yleistyminen on myös uhka yhteiskunnan terveysturvalle. Lisäksi haavoittuvuuden vähentäminen tarkoittaa, että ei pelkästään torjuta itse tautiuhkia vaan puututaan myös niiden taustatekijöihin, joista osa voi ylittää rajat, kuten kansainvälinen kauppa ja muu talouspolitiikka, joka vaikuttaa tautien syntyyn ja leviämiseen. Terveysturva - suojelu terveyteen kohdistuvilta uhkilta - on tärkeä inhimilliseen turvallisuuteen liittyvä kysymys. Useat uudet tartuntataudit ovat haastaneet maailmanlaajuisen terveysturvan ja taloudellisen vakauden. Vahvempi terveysturva edellyttää, että ymmärretään tartuntatautien ja muiden kuin tartuntatautien taustatekijät sekä se, miten ja missä toimenpiteillä voidaan vähentää riskejä. Terveydenhuollon saatavuus riippuu monista tekijöistä, jotka vaihtelevat terveydenhuoltojärjestelmien tehokkuudesta ja lääkkeiden kustannuksista terveydenhuoltoa tarjoavien hallitusten rooliin. Oslon ministerikokouksen julistuksessa korostetaan turvallisuutta ja taloudellista vakautta koskevien ulkopoliittisten huolenaiheiden ja maailmanlaajuisten terveyskysymysten lähentymistä. 127 9 Diplomatia ja maailmanlaajuinen terveysturva Yksilötasolla terveysturvan on sisällettävä suojelu- ja huoltotoimenpiteitä, kuten turvallisten ja tehokkaiden lääkkeiden, rokotteiden ja sairaanhoidon saatavuus. Henkilökohtaisen terveysturvan lisääminen tarkoittaa siis sitä, että yksilöille tarjotaan jatkuvampi - ja siten turvallisempi - mahdollisuus saada laadukkaita lääketieteellisiä tuotteita ja palveluja. Terveysturvakysymysten käsittelemiseksi kehitetyt politiikat ja strategiat syntyvät laajassa poliittisessa kontekstissa. Hallinnolla ja politiikoilla terveydenhuollon ulkopuolisilla aloilla, kuten maataloudessa, kaupassa, rahoituksessa, kansallisessa turvallisuudessa tai puolustuksessa, voi olla merkittäviä vaikutuksia terveystilanteeseen. Samoin terveysturvan parantamiseen tähtäävät toimet voivat vaikuttaa muihin aloihin. Kun terveysturvakysymyksiin liittyy rajat ylittäviä tapahtumia ja niistä tulee kansainvälisiä, ne voivat näistä syistä kohdata vakavia vaikeuksia kahdenvälisissä suhteissa, kansainvälisissä järjestöissä ja diplomaattisissa neuvotteluissa, koska valtioiden poliittiset, taloudelliset tai sosiaaliset intressit eroavat toisistaan sekä valtioiden ja valtiosta riippumattomien toimijoiden välillä. Esimerkkinä mainittakoon, että pyrkimyksiä torjua väärennettyjä, väärennettyjä ja alikuntoisia lääkkeitä, jotka aiheuttavat merkittävän vaaran terveydelle, on vaikeuttanut se, ettei lääkkeiden väärentämisen määritelmästä ole päästy yksimielisyyteen. Tämä puolestaan uhkaa ajautua kiistaan siitä, millä toimielimillä pitäisi olla kuinka paljon toimivaltaa ongelman suhteen, koska kyse on myös muista asioista kuin terveyden suojelusta, kuten kaupasta, teollis- ja tekijänoikeuksista ja järjestäytyneen rikollisuuden vastaisesta taistelusta. Jotta lääkkeet ja rokotteet saataisiin niitä tarvitsevien ulottuville, on usein tarpeen puuttua kaupan, sääntelyn ja teollis- ja tekijänoikeuksien kaltaisiin esteisiin. Kemiallisen ja biologisen terrorismin uhkaan tai seurauksiin vastaamisessa on oltava mukana kansanterveyden lisäksi myös kansallisia ja kansainvälisiä turvallisuus- ja rikoksentorjuntaviranomaisia. Terveysturva on tärkeä ulkopoliittinen ja diplomaattinen huolenaihe, joka sekä vaikuttaa kansalliseen turvallisuuteen, taloudelliseen hyvinvointiin, kansainvälisiin kehitysstrategioihin ja ihmisarvon suojeluun liittyviin päätöksiin että vaikuttaa niihin. Kestävien ratkaisujen löytäminen maailmanlaajuisiin terveysturvatarpeisiin edellyttää näin ollen parempaa ymmärrystä ja yhteistyötä kansainvälisten asioiden ja maailmanlaajuisen terveydenhuollon yhteisöjen välillä, jotta voidaan toteuttaa tehokkaita toimintalinjoja.

**Tulos**

Diplomatia ja maailmanlaajuinen terveysturva Johdanto: Mitä on maailmanlaajuinen terveysturva ja diplomatian rooli?

**Esimerkki 1.5930**

Yhteisössä tarttuvat hengitystievirukset (CARV) ovat yleinen taudinaiheuttaja kiinteän elimensiirron saaneilla henkilöillä. CARV-virusten aiheuttamiin alempien hengitysteiden infektioihin voi liittyä merkittävää sairastuvuutta ja jopa kuolleisuutta tässä väestössä. Tässä artikkelissa tarkastellaan CARV-infektioiden kliinisiä ilmenemismuotoja ja esitetään yhteenveto näyttöön perustuvista suosituksista, jotka koskevat ennaltaehkäiseviä ja hoitostrategioita näiden virusinfektioiden aiheuttaman taakan vähentämiseksi SOT-vastaanottajilla. joilla on influenssan kaltaisia oireita influenssakauden aikana odotettaessa mikrobiologista varmistusta Ribaviriinin (aerosolisoituna tai suun kautta otettavan) tehoa RSV-infektion hoidossa SOT-vastaanottajilla ei ole määritetty.

**Tulos**

Influenssa ja muut hengitystievirusinfektiot kiinteän elinsiirron saaneilla henkilöillä Kiireelliset aiheet

**Esimerkki 1.5931**

Banyangvirus Phenuiviridae-heimoon. GTV:n in vitro- ja in vivo -tutkimukset osoittivat, että se kykeni infektoimaan eläin- ja ihmissolulinjoja ja aiheuttamaan patologisia vaurioita hiirissä. Guertu-viruksen (GTV) pinnalla olevat glykoproteiinit (GP, mukaan lukien Gn ja Gc) voivat sitoutua isäntäsolujen reseptoreihin ja aiheuttaa isännässä suojaavan immuniteetin, mutta GTV-GP-proteiinissa esiintyvistä B-soluepitoopeista (BCE) ei ole vielä tietoa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa kaikki GTV DXM -kannan Gn:ssä olevat BCE:t käyttämällä GTV-Gn:n vastaavia kanin pAbseja. Seitsemän hienoa BCE:tä ja kaksi antigeenistä peptidiä (AP) yhdeksästä reaktiivisesta 16mer-peptidistä tunnistettiin, jotka ovat E Gn kuusi kartoitetuista BCE:istä tunnistettiin IgG-positiivisesta lampaan seerumista, joka saatiin lampaiden GTV-infektoituneista luonnollisesti. Kunkin kartoitetun BCE-motiivin perusteella tehdyt moninkertaiset sekvenssikohdistukset (MSA) osoittivat, että suurin osa tunnistetuista BCE:istä ja AP:istä on hyvin konservoituja 10:ssä SFTSV-kannassa, jotka ovat peräisin eri maista ja eri sukulinjoista, joilla on suhteellisen läheiset evolutiiviset suhteet GTV:n kanssa. GTV-Gn:n hieno epitooppikartoitus tarjoaisi perustiedot, joiden avulla voitaisiin tutkia GTV-Gn-antigeenin rakennetta ja patogeenisiä mekanismeja, ja se voisi luoda perustan GTV:n moniepitooppisen peptidirokotteen ja havaitsemisantigeenin suunnittelulle ja kehittämiselle. Kuva 1. Kaavio epitooppien kartoitusstrategiasta. (a) Musta kaista osoittaa GTV-Gn:n koko pituuden, ja harmaat kaistat osoittavat kolme typistettyä Gn1-, Gn2- ja Gn3-segmenttiä. Epitopin kartoitusstrategian kaaviossa on 56 päällekkäistä 16mer-peptidiä, jotka kattavat Gn1- (b), Gn2- (c) ja Gn3-sekvenssit (d).

**Tulos**

Guertu-viruksen glykoproteiini Gn:n epitooppien hienojakoinen kartoitus.

**Esimerkki 1.5932**

J o u u r n a l P r e -p r o o f 2 (Lanjuan Li); yidayang65@zju.edu.cn (Yida Yang) Korostus  COVID-19 on suuri uhka maailman terveydelle.  Tavoitteenamme on tutkia niiden potilaiden kliinisiä piirteitä, joilla on poikkeavia kuvantamislöydöksiä.  Niillä, joilla on epänormaaleja kuvia, on selvempiä kliinisiä ja laboratorio-ominaisuuksia.  Yhdistämällä kliiniset tiedot kuvantamispisteisiin voidaan ennustaa vakavaa/kriittistä tyyppiä. Tarkoitus: Tutkia sellaisten COVID-19-potilaiden epidemiologisia ja kliinisiä ominaisuuksia, joilla on poikkeavia kuvantamislöydöksiä. Mukaan otettiin 17.1.-8.2. tietokonetomografia tai röntgenkuvaus. Epidemiologiset ja kliiniset tiedot analysoitiin niiden potilaiden välillä, joilla oli epänormaali tai normaali kuvantamislöydös. Tulokset: Lukuun ottamatta 72 potilasta, joilla oli normaalit kuvat, 230 potilasta 573 potilaasta vaikutti useampaan kuin kahteen lohkoon. Röntgenkuvauksen mediaanipistemäärä oli 2,0, ja pistemäärän ja hapetusindeksin välillä oli negatiivinen korrelaatio (ρ=-0,657, P<0,001). Potilaat, joilla oli poikkeavia kuvia, olivat vanhempia (46,65 ± 13,82), heillä oli enemmän samanaikaisia sairauksia (28,8 %), vähemmän altistumishistoriaa ja pidempi aika alkamisen ja varmistumisen välillä (5 d) kuin keuhkokuumetta sairastamattomilla potilailla (kaikki P<0,05). Keuhkokuumepotilailla havaittiin enemmän kuumetta, yskää, yskäneritystä ja päänsärkyä, alhaisemmat lymfosyytti-, albumiini- ja seeruminatriumarvot ja korkeammat kokonaisbilirubiini-, kreatiinikinaasi-, laktaattidehydrogenaasi- ja C-reaktiivisen J o u u r n a l P r e -p r o o f 3 -proteiinipitoisuudet sekä alhaisempi hapenottokykyindeksi (kaikki P<0,05). Lihassärky, hengenahdistus, pahoinvointi ja oksentelu, alhaisemmat lymfosyyttiarvot ja korkeampi seerumin kreatiniini ja röntgenkuvauksen pistemäärä sairaalaan tullessa olivat vakavan/kriittisen alatyypin ennustavia tekijöitä. Potilailla, joilla on poikkeavia kuvia, on selvempiä kliinisiä oireita ja laboratoriomuutoksia. Kliinisten piirteiden ja röntgenkuvan pistemäärän yhdistäminen voi tehokkaasti ennustaa vakavaa/kriittistä tyyppiä.

**Tulos**

Journal Pre-proof Epidemiologiset, kliiniset ominaisuudet SARS-CoV-2-infektiotapauksissa, joissa on poikkeavia kuvantamislöydöksiä kliiniset ominaisuudet SARS-CoV-2-infektiotapauksissa, joissa on poikkeavia kuvantamislöydöksiä Epidemiologiset, kliiniset ominaisuudet SARS-CoV-2-infektiotapauksissa, joissa on poikkeavia kuvantamislöydöksiä

**Esimerkki 1.5933**

Kuvaamme systemaattisen, korkean läpimenotehon menetelmän, jolla tunnistetaan proteiineja, jotka osallistuvat adenoviruksen (Ad) ja isännän välisiin vuorovaikutuksiin in vitro ja in vivo. Olimme erityisen kiinnostuneita tunnistamaan soluproteiineja, jotka ovat vuorovaikutuksessa kuitunupin kanssa, joka on Ad-kapsidin sisällä oleva osa, joka vastaa viruksen korkeasta affiniteetista kiinnittymisestä solureseptoreihin. Käytimme C- ja B-ryhmän Ad:n jäsenten rekombinantteja kuitunupin domeeneja puhdistaaksemme viruksen kanssa vuorovaikutuksessa olevia proteiineja solukalvolysaateista sekä ihmisen ja hiiren plasmasta. Tandem-massaspektrometriaa käyttäen tunnistimme useita Ad:n kanssa vuorovaikutuksessa olevia proteiineja, mukaan lukien toimivia solureseptoreita ja aiemmin tuntemattomia vuorovaikutuskumppaneita, kuten komplementtikomponentti C4:ää sitovaa proteiinia ja muita veriproteiineja, jotka oletettavasti osallistuvat Ad:n infektioon laskimonsisäisen viruksen annon jälkeen. Näiden proteiinien kyky sitoutua Ad:hen vahvistettiin edelleen in vitro -proteiinisidontamäärityksillä sekä infektiokilpailumäärityksillä. Rakenteellisen proteiinin käyttöä voidaan soveltaa yleisesti useisiin viruspatogeeneihin ja muihin patogeeneihin, ja se voi paljastaa isäntäsolutekijöitä, jotka ovat kriittisiä virusinfektiossa, immuunipuolustuksessa ja kudospesifisyydessä. Tämä tieto on myös edellytys Ad-pohjaisten geeninsiirtovektoreiden in vivo -turvallisuuden ja -tehokkuuden arvioimiseksi.

**Tulos**

Adenoviruksen ja isäntäproteiinin väliset vuorovaikutukset 141 141 Adenoviruksen ja isäntäproteiinin välisten toiminnallisten vuorovaikutusten tunnistaminen tandem-massaspektrometrian avulla

**Esimerkki 1.5934**

Lapsuusiän astman esiintyvyyden suuri vaihtelu Aasian ja Tyynenmeren alueella on hyvin dokumentoitu, mutta vähemmän tiedetään sen kuolleisuuden ja sairaalahoidon suuntauksista. Tavoitteet: Tutkia lasten astmakuolleisuuden ja sairaalahoidon suuntauksia valituissa Aasian ja Tyynenmeren alueen maissa sekä astmalääkkeiden käyttötapoja. Aineisto ja menetelmät: Kuolleisuus- ja väestötiedot saatiin Maailman terveysjärjestön kuolleisuustietokannasta. Sairaalahoitoa koskevat tiedot saatiin suoralla kyselyllä sekä hallituksen ja tieteellisistä julkaisuista. Astmalääkkeiden käyttö ilmaistiin C:R-suhteena (eli kussakin maassa myytyjen inhaloitavien kortikosteroidien ja lyhytvaikutteisten ␤-agonistien yksikköinä). Aikasarjan regressioanalyysejä käytettiin ajallisten mallien tutkimiseen ja kuolemantapausten, sairaalahoitojen ja lääkkeiden käytön välisen yhteyden tutkimiseen. Tulokset: Japanissa lasten astmakuolleisuus väheni, kun taas Thaimaassa se lisääntyi. Sairaalahoitojaksot vähenivät Australiassa ja Singaporessa, mutta lisääntyivät Taiwanissa, Kiinan tasavallassa. C:R-suhteet kasvoivat merkittävästi kaikissa maissa. Päätelmät: Lasten astmakuolleisuudessa ja sairaalahoitojen määrässä havaittiin vaihtelevia suuntauksia, jotka olivat yhteneväisiä C:R-suhteiden tasaisen nousun kanssa. Tämä saattaa kuvastaa astman hoidon muiden näkökohtien merkitystä lääkehoidon lisäksi.

**Tulos**

Lasten astmakuolleisuuden ja sairaalahoidon suuntaukset Aasian ja Tyynenmeren alueella suhde astmalääkkeiden käyttötapoihin.

**Esimerkki 1.5935**

Rokotteet ovat maailman terveyden kannalta erittäin tärkeä löydös, koska niillä voidaan sekä ehkäistä infektioita ennaltaehkäisevästi että hoitaa kasvainsairauksia. Tästä huolimatta nykyisiä rokotusstrategioita on parannettava, jotta voidaan onnistuneesti tuottaa vankka suojaava antigeenispesifinen muisti-immuunivaste. Tämän ongelman ratkaisemiseksi yksi mahdollisuus on hyödyntää dendriittisten solujen (DC) suurta tehokkuutta antigeenejä esittelevinä soluina T-solujen alustamisessa. DC-solujen toiminnallinen plastisuus mahdollistaa immuunivasteen lopputuloksen muokkaamisen halutun tyyppisen immuniteetin saavuttamiseksi. Tämän vuoksi DC-solujen kypsymistä ohjaavien ja ylläpitävien adjuvanttien valinta, monipuolisten välineiden suunnittelu ja pintamolekyylien valinta DC-soluihin kohdistamiseksi ovat keskeisiä kysymyksiä, joita tutkitaan parhaillaan sekä prekliinisissä että kliinisissä tutkimuksissa. Seuraavassa tarkastelemme edistysaskeleita DC-pohjaisissa rokotusmenetelmissä, joissa hyödynnetään suoria in vivo DC:n kohdentamis- ja aktivointimahdollisuuksia. Käsittelemme myös viimeaikaisia havaintoja tehokkaista kasvaimen DC-pohjaisista rokotuksista ja yhdistelmästrategioista, joilla voidaan vähentää kasvaimen mikroympäristön edistämää immuunitoleranssia. FiGURe 1 | Dendriittisolujen (DC) uudelleen sovitettu taksonomia. Esitetään ihmisen veren DC-solujen uudet tunnistetut populaatiot. DC1-alaryhmä erottuu selvästi CLEC9A:n ilmentymisen perusteella, ja se on erikoistunut ag:ien ristipresentaatioon. DC2 ja DC3 muodostavat tavanomaisen DC-joukon, vaikka ne näyttävätkin fenotyyppisesti hieman erilaisilta, ja kun niitä stimuloidaan TLR-ligandeilla, niiden monimuotoisuus tulee esiin. DC4 on populaatio, jolle on ominaista tyypin I interferonireitin säätely viruksenvastaisia vasteita varten. DC5 on noussut esiin uutena populaationa, jonka erityisiä toimintoja ei ole vielä tutkittu. DC6 vastaa klassisia plasmasytoidisia DC:tä. Nämä edistysaskeleet DC:n hienomerkityksessä ihmisillä voivat valottaa sitä, mikä on paras osajoukko, johon voidaan kohdistaa halutun immuunivasteen aikaansaamiseksi.

**Tulos**

Dendriittiset solut tähtäimessä räätälöityjen rokotteiden tuottamisessa

**Esimerkki 1.5936**

Vaikka hiivat Saccharomyces cerevisiae ja Schizosaccharomyces pombe ovat yksinkertaisia eukaryoottisia organismeja, niitä on käytetty laajalti mallina ihmisen patologioiden ja ihmis-, eläin- ja kasvivirusten lisääntymisen sekä yksittäisten virusproteiinien toiminnan tutkimiseen. S. cerevisiaen täydellinen genomi oli ensimmäinen eukaryoottista alkuperää oleva genomi, joka sekvensoitiin, ja se sisältää noin 6 000 geeniä. Yli 75 prosentilla geeneistä on määritetty tehtävä, ja yli 40 prosentilla geeneistä on konservoituneita sekvenssejä tunnettujen tai ennustettujen ihmisgeenien kanssa. Tämän vahvan homologisuuden ansiosta ihmisen ortologien toimintaa on voitu selvittää hiivasta saatujen tietojen perusteella. RNA-kasviviruksia tutkittiin ensimmäisenä hiivassa. Tässä artikkelissa keskitymme hiivamallin käyttöön ihmisen immuunikatoviruksen tyypin 1 (HIV-1) proteiinien toiminnan tutkimisessa ja sen solukumppaneiden etsimisessä. Tämä ihmisen retrovirus on AIDSin aiheuttaja. WHO:n arvion mukaan maailmassa on 33,4 miljoonaa hiv/aids-tautia sairastavaa ihmistä, ja uusia hiv-tartuntoja tulee vuosittain 2,7 miljoonaa ja aidsiin kuolee vuosittain 2,0 miljoonaa ihmistä. Nykyisellä hoidolla pystytään hallitsemaan tautia, mutta pysyvää parannuskeinoa tai rokotetta ei ole olemassa. Hiivan avulla on mahdollista selvittää joidenkin HIV-1-proteiinien toimintaa ja löytää uusia solutekijöitä, jotka ovat yhteisiä tälle yksinkertaiselle solulle ja ihmisille ja joista voi tulla potentiaalisia terapeuttisia kohteita ja jotka voivat johtaa AIDSin pitkäaikaiseen hoitoon.

**Tulos**

Hiiva ja AIDS-virus: Pariton pari

**Esimerkki 1.5937**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) viimeaikaisten isolaattien erottamiseksi Taiwanissa käytettiin polymeraasiketjureaktiota (PCR), restriktiofragmenttipituuspolymorfismia (RFLP) ja suoraa sekvensointimenetelmää 25:n IBV-taivaan isolaatin tyypittämiseksi. Alukkeiksi valittiin kaksi konservoitunutta sekvenssiä, jotka reunustavat S1-proteiinigeenin N-terminaalissa olevaa hypervariaabelia aluetta I (HVR I). PCR:llä monistettiin 228-231 emäsparin (bp) pituisia sekvenssejä 25:stä Taiwanin isolaatista ja neljästä vertailukannasta (H120, Conn, JMK, Holte). PCR-tuotteet sulatettiin viidellä restriktioendonukleaasilla, BsoFI, DdeI, MboII, AluI ja RsaI, ja eri IBV-isolaatit ryhmiteltiin niiden RFLP-mallien mukaan. Tässä tutkimuksessa käytettyjen neljän vertailukannan RFLP-kuviot vastasivat GenBankissa julkaistuja sekvenssejä. Yhtä rokotekantaa lukuun ottamatta muut 24 taiwanilaista isolaattia poikkesivat näistä neljästä ja 18 muusta IBV-kannasta, joiden sekvenssit oli julkaistu. PCR-RFLP:n ja IBV-genomien sekvensoinnin tulokset osoittivat, että 24 taiwanilaista isolaattia voidaan jakaa kahteen eri ryhmään, I ja II. Ryhmässä I tunnistettiin seitsemän RFLP-mallia ja ryhmässä II vain yksi. 1678 C.-H. Wang ja C.-T. Tsai-vasta-aineet, jotka tavallisesti muodostavat perustan IBV-isolaattien vertailulle, indusoituvat suurelta osin S1-proteiinin N-terminaalista [7, 9, 11-]. Tässä tutkimuksessa käytimme käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) yhdistettynä R T -P C R -tuotteiden restriktiofragmenttipituuden p o l y m o r p i s m iin (RFLP) isolaattien luokittelemiseksi. Näiden tekniikoiden avulla esitämme kätevän menetelmän Taiwanin IBV-isolaattien RFLP-mallien tunnistamiseksi, jotka eroavat tunnettujen IBV-kantojen malleista. Aineisto ja menetelmät Tässä tutkimuksessa käytettiin 25 taiwanilaista IBV-isolaattia. ja V1397. Tässä tutkimuksessa käytettiin neljää alukesarjaa, joita muut ovat käyttäneet menestyksekkäästi [1, 12, 13, 18], ja yhtä uutta alukesarjaa. Julkaistut alukkeet olivat S1 [12], $2 [13], M-N [-1] ja N [18] . Uusia alukkeita varten 22 julkaistun IBV:n S1-sekvenssi analysoitiin Clustal-menetelmällä konservoitujen sekvenssien löytämiseksi. Uudet alukkeet (C2U-C3L) sijaitsivat S1-geenin N-terminaalissa, joka sisältää hypervariabte-alueen I (HRV I, nukleotidit nt 142 320); tämä alue on vastuussa IBV:n vasta-aineiden induktiosta, jonka perusteella on määritelty eri IBV-serotyypit [9, 11] . PCR:ssä käytettyjen uusien alukkeiden sekvenssit ja sijainnit olivat C2U: TGGTT GGCAT TTACA CGGGG (114-133) ja C3L: CAATG GGTAA CAAAC AC (341-325, kuten Beaudette-kannassa). Virus-RNA uutettiin kuvatulla tavalla [t2], jota oli hieman muutettu. Lyhyesti sanottuna allantoiseen nesteeseen lisättiin guanidiinitiosyanaattia (Sigma) ja NaOAC:ta, ja se uutettiin fenolikloroformi-isoamyylialkoholilla. RNA saostettiin edelleen isopropanolilla (Merck), resuspendoitiin alkoholiin ja säilytettiin -20 °C:ssa, kunnes sitä käytettiin RT-PCR:ssä. Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen geneettinen tyypitys Taiwanissa 1679 Kaikki lasitavarat ja kaksoistislattu vesi (DDW) käsiteltiin 0,1-prosenttisella dietyylipyrokarbonaatilla (Sigma) RNaasikontaminaation poistamiseksi. RT-PCR suoritettiin yhdessä vaiheessa. Seos sisälsi 10 ~tl pfu-polymeraasin 10 x puskuria (Stratagene, USA), 8 gl 2,5 mM dNTP:tä (Stragene), 0,4 gl 40 U/gl RNasinia (Promega), 0,3 gl RTaasia (AMV, Promega), 1 ~tl alukkeita (20 ~tM), 0,8 gl 2,5 U/gl pfu-polymeraasia (Stragene), 60 gl DDW:tä ja 20 gl virus-RNA:ta. RT-PCR suoritettiin FTS-960-lämpösyklerissä (Corbett Research, Australia), jossa RT suoritettiin 42 °C:ssa 1 h. Tämän jälkeen PCR suoritettiin 35 syklin aikana, jossa denaturoitiin 94 °C:ssa 30 sekuntia, hehkutettiin 45 °C:ssa 1 sateen ajan ja polymeroitiin 72 °C:ssa 1 sateen ajan. Viimeinen polymerisaatiovaihe suoritettiin 72 °C:ssa 7 sateen ajan. PCR-tuotteet analysoitiin 2-prosenttisella geelillä, joka sisälsi etidiumbromidia (0,5 g/ml), ja monistettu DNA havaittiin ultaviolettitransilluminatorilla.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen isolaattien geneettinen ryhmittely Taiwanissa.

**Esimerkki 1.5938**

Endou-proteiinit kuuluvat eukaryoottiseen EndoU-ribonukleaasiperheeseen, jolla on suuri sekvenssihomologia perustajajäsenen XendoU-domeenin kanssa. Joidenkin Endou-proteiinien entsymaattinen aktiivisuus ja kolmiulotteinen rakenne on raportoitu aiemmin. Niiden molekyylirakenne ja geenien ilmentymismallit alkionkehityksen aikana ovat kuitenkin vielä selvittämättä. Siksi otimme seeprakalan (Danio rerio) endouC:n malliksi molekyylirakenteen ja geeniekspression dynamiikan tutkimiseksi eri kehitysvaiheissa. Seeprakalan endouC-cDNA sisältää 930 emäsparia, jotka koodaavat 309 aminohappojäännöstä ja ovat 27 %, 27 %, 27 % ja 25 % identtisiä ihmisen, hiiren, kanan ja sammakon kanssa. Fylogeneettinen puu osoitti, että seeprakalan EndouA oli klusteroitunut selkärankaisten Endou-ryhmien kanssa, kun taas seeprakalan EndouB:n ja EndouC:n todettiin kuuluvan ainutlaatuiseen monofyleettiseen ryhmään. Lisäksi EndouC:n transkripti havaittiin yksisoluisissa alkioissa, mikä viittaa siihen, että se on äidin geeninä. Vaikka endouC-transkripti oli vain heikosti läsnä varhaisissa kehitysvaiheissa, sen ilmentyminen lisääntyi huomattavasti alkioissa 18-48 tuntia hedelmöittymisen jälkeen (hpf) ja väheni sitten 72 hpf:n jälkeen. Lopulta endouC ilmentyi ubiikkisesti koko alkion alueella alkion varhaisen alkionmuodostuksen aikana, mutta sen ilmentyminen rikastui aivoissa, silmissä ja evän nupuissa 24-96 hpf:n aikana.

**Tulos**

Eukaryoottisen EndoU-ribonukleaasiperheen endouC-geenin ekspressiomallit seeprakalassa alkioaikana.

**Esimerkki 1.5939**

Luonnonvaraisten eläinten zoonoosien valvonta on tutkimuksen ja kansanterveyden haaste. Ihmisen ja eläimen välisestä vuorovaikutuksesta johtuvia rajoituksia ei useinkaan määritellä ja niitä aliarvioidaan. Mallijärjestelmänä tarkasteltiin Yhdysvaltojen kansallista eläintautien seurantajärjestelmää, jossa eläintautien ilmoittaminen on lakisääteistä, jokainen raivotautitapaus on vahvistettu laboratoriossa ja tietoja on kerätty johdonmukaisesti yli 50 vuoden ajan. Vuosina 1992-2001 raportoitujen eläintautitestien kuukausittaiseen lukumäärään vaikuttavia tekijöitä arvioitiin yksimuuttuja- ja monimuuttujaregressiomenetelmillä. Passiivisesti kerättyjen valvontatietojen soveltuvuutta pesukarhuun liittyvän raivotautivariantin esiintymisen tai puuttumisen määrittämiseen osavaltioissa ja yksittäisissä maakunnissa arvioitiin määrittämällä kriittiset raja-arvot regressioanalyyseistä. Ihmispopulaation koko ja kokonaismenot piirikunnassa selittivät 72 prosenttia ja 67 prosenttia testauksen vaihtelusta. Vuotuisten raivotautitutkimusten mediaanimäärä oli seitsemän raivotautia sairastamattomissa lääneissä, 22 muissa kuin pesukarhujen raivotautia sairastavissa lääneissä ja 34 pesukarhujen raivotautia sairastavissa lääneissä. Aktiivista www.elsevier.com/locate/prevetmed Preventive Veterinary Medicine 78 (2007) 246-261 valvontaa voidaan tarvita alueilla, joilla on harva ihmispopulaatio, kun raivotautitilanteesta on oltava suuri varmuus. #

**Tulos**

Eläimiin perustuva zoonoosien kansallinen valvonta: raivotaudin seurannan mallijärjestelmän laatu, rajoitukset ja vaikutukset

**Esimerkki 1.5940**

Kationisia polymeerin nanohiukkasia on tutkittu vuosikymmenien ajan nukleiinihappojen levittämiseksi. Huolimatta lupaavista in vitro -transfektiotuloksista useimmat formulaatiot eivät ole päässeet kliiniseen käyttöön, koska ne ovat olleet erittäin toksisia in vivo - erityisesti laskimoon annosteltaessa. Tämän merkittävän ongelman ratkaisemiseksi tutkimme yksityiskohtaisia mekanismeja, jotka säätelevät yleisten polymeeristen nanohiukkasten monimutkaista in vivo systeemistä myrkyllisyyttä. Totesimme, että toksisuusvaste on materiaalista riippuvainen. Haarautuneen polyetyleenimiinin (bPEI) nanohiukkasten myrkyllisyys on useiden patofysiologisten reaktioiden funktio - synnynnäisten immuunisensoreiden käynnistyminen, maksatoksisuuden indusoituminen ja hematologisten ominaisuuksien merkittävä muuttuminen. Sitä vastoin kitosaanipohjaisten nanohiukkasten systeeminen toksisuus johtuu pääasiassa synnynnäisen immuunijärjestelmän aktivoitumisesta. Lisäksi havaitsimme, että primaaristen amiinien muuntaminen sekundaarisiksi ja tertiäärisiksi amiineiksi pienimolekyylisen imidatsolietikkahapon (IAA) avulla parantaa molempien nanokantajien in vivo -toksisuutta erilaisilla materiaalikohtaisilla mekanismeilla, jotka liittyvät Tollin kaltaisen reseptorin 4 aktivoitumiseen (bPEI:n osalta) ja komplementin aktivoitumiseen perustuvaan neutrofiilien infiltraatioon (kitosaanin osalta). Tuloksemme tarjoavat yksityiskohtaisen etenemissuunnitelman nanokantajien in vivo -toksisuuden arvioimiseksi ja yksilöivät mahdollisia mahdollisuuksia toksisuuden vähentämiseksi kliinistä siirtoa varten.

**Tulos**

Primaaristen amiinien muuntaminen korkeamman asteen amiineiksi vähentää kationisten nanokantajien hematologista ja immunotoksisuutta in vivo TLR4- ja komplementtireittien välityksellä

**Esimerkki 1.5941**

Tämän satunnaistetun, kontrolloidun tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, vähentävätkö vasikkatilalle saapumisen yhteydessä syötetyt IL-10-munankeltuaisen vasta-aineet Cryptosporidium parvum -bakteerin irtoamista luonnollisesti altistuneissa, vieroitettuja lypsävasikoita sairastavissa vasikoissa. Toissijaisiin tavoitteisiin kuului mitata anti-IL-10-vasta-aineiden vaikutusta vasikoiden terveyteen, suorituskykyyn ja harvinaisempien ripulipatogeenien irtoamiseen. Yhteensä 133 vasikkaa, jotka otettiin mukaan 24-72 tunnin iässä, sai päivittäin 0,96 g munankeltuaisjauhetta, jossa oli anti-IL-10-vasta-aineita (MAB, n = 71) tai ilman anti-IL-10-vasta-aineita (MEP, n = 62), jaettuna kahteen ruokintaan ensimmäisten 11 päivän aikana. Päivittäiset terveysarvioinnit tehtiin 15 päivän ajan saapumisen jälkeen ja päivänä 56. Digitaaliset painot kerättiin ilmoittautumisen yhteydessä ja d 56, ja lonkkamittaripainot kerättiin ilmoittautumisen yhteydessä sekä d 7 ja 56. Pakattujen solujen tilavuus ja seerumin kokonaisproteiinipitoisuus mitattiin ilmoittautumisen yhteydessä sekä päivinä 7 ja 14. Ulosteen pH mitattiin ilmoittautumisen yhteydessä sekä päivinä 5 ja 14, ja ulosteen patogeenien (C. parvum, coronavirus, rotavirus ja Salmonella spp.) irtoaminen arvioitiin päivinä 5 ja 14. Jatkuvia tuloksia verrattiin ryhmien välillä käyttämällä Studentin t-testiä tai Wilcoxonin rank-summatestiä. Ulosteperäisten patogeenien irtoamista d 14:ssä, hengitystiesairauksia d 56:ssa ja antibioottien käyttöä verrattiin suhteellisen riskin (RR) ja khiin neliötestin avulla. Ulosteen pH (mediaani ja interkvartiiliväli) d 14 oli 6,65 (6,39-6,99) ja 6,52 (5,97-6,81) MAB:llä ja MEP:llä. Hengitystiesairauden riski oli d 56:n kohdalla pienempi MAB:llä kuin MEP:llä (RR = 0,40; luottamusväli = 0,16-0,99). Antibioottihoidon riski oli pienempi MAB- ja MEP-käsitellyillä vasikoilla (RR = 0,38; luottamusväli = 0,17-0,88). Riski rotaviruksen leviämiseen oli suurempi MAB-vasikoilla (RR = 1,38; luottamusväli = 1,10-1,81). Monimuuttuja-analyysien jälkeen lonkkamittarin painot (pienimmän neliön keskiarvot ± keskivirhe) olivat 1,7 ± 0,8 kg suuremmat päivällä 56 MAB-vasikoilla kuin MEP-vasikoilla; ADG oli kuitenkin 0,04 ± 0,02 kg/d pienempi MAB-vasikoilla. Anti-IL-10-munavasta-aineiden syöttäminen ei vaikuttanut kokonaisterveyspisteisiin, ripulipäiviin, keskimääräiseen hengitystiepisteeseen, pakattujen solujen tilavuuteen ja seerumin kokonaisproteiiniin. Yhteenvetona voidaan todeta, että anti-IL-10-vasta-aineiden syöttämiseen liittyi ulosteen pH:n nousu, hengitystiesairauksien riskin väheneminen myöhemmin vieroitusta edeltävänä aikana ja antibioottien käytön väheneminen huolimatta suuremmasta rotavirusinfektiosta. Nämä havainnot saattavat liittyä limakalvojen parantuneeseen immuniteettiin, tehostettuun isännän puolustuskykyyn tai vähentyneeseen alttiuteen, ja ne vaativat lisätutkimuksia.

**Tulos**

Suun kautta annostellun anti-IL-10-vasta-aineen terveyshyödyt lypsävasikoille, joita ruokitaan maidolla.

**Esimerkki 1.5942**

Yleislääketieteen koulutusohjelmilla pyritään edistämään uuden lääkärisukupolven yleislääketieteen taitojen osaamista potilaskeskeisen lääketieteen kokonaisvaltaisella näkökulmalla. Tiedekunnan kehittämisohjelma toteutettiin edistämään Accreditation Council for Graduate Medical Education -järjestön vahvistamien kuuden keskeisen osaamisen oppimista ja soveltamista. Tässä artikkelissa kuvataan nykyisen tiedekunnan kehittämisohjelman täytäntöönpanoa ja tuloksia. Tiedekunnan kehittämisohjelman lisäarviointivälineitä suositellaan tulosten eri näkökulmien arvioimiseksi. Kokemuksemme mukaan OSTE-ohjelmat ovat realistinen ja hyvin vastaanotettu lähestymistapa tiedekunnan kehittämiseen, jota on syytä tutkia lisää. Kliinisten ohjaajien vastausten mukaan tiedekunnan kehittämisohjelmamme lisäsi tehokkaasti perehtyneisyyttä erilaisiin opetus- ja arviointitaitoihin, joita tarvitaan PGY 1 -lääkäreiden ja ACGME:n pätevyyksien opettamiseen, ja nämä kliiniset ohjaajat myös sovelsivat näitä taitoja myöhemmin.

**Tulos**

Yleislääketieteen tiedekunnan kehittämisohjelma Taiwanissa: Taiwanissa: menneisyys, nykyisyys ja tulevaisuus

**Esimerkki 1.5943**

Koska 2019-nCoV-koronaviruksen aiheuttama infektio on nopeasti kehittymässä maailmanlaajuiseksi keuhkokuume-epidemiaksi, sen siirto- ja solumekanismien huolellinen analyysi on kipeästi tarpeen. Tässä raportissa analysoimme uudelleen laskennalliset lähestymistavat ja havainnot, jotka esiteltiin kahdessa hiljattain julkaistussa käsikirjoituksessa, jotka olivat Ji et al. (https://doi.org/10.1002/jmv.25682) ja Pradhan et al. (https://doi.Global). Täyspitkien koronaviruksen piikkiproteiinien proteiinien proteiinisekvenssikohdistus suoritettiin MUSCLE 17 -ohjelmalla ja visualisoitiin SeaView 18 -ohjelmalla. Käytämme C-I-TASSER 5 -ohjelmaa luodaksemme rakennemalleja täyspitkästä piikkiproteiinista. Tässä C-I-TASSER on I-TASSER 19:n laajennettu putki, ja siinä käytetään syvään konvoluutio-neuroverkostoon perustuvia kontaktikarttoja 20 ohjaamaan Monte Carlo -fragmenttien kokoonpanosimulaatioita. Koska spiken RBD-domeenilla on erilaisia konformaatioita suhteessa muuhun osaan . CC-BY 4.0

**Tulos**

Vuoden 2019-nCoV-genomin proteiinirakenne- ja sekvenssianalyysi ei viittaa käärmeisiin sen väli-isäntänä tai sen piikkiproteiini-insertion ja HIV-1:n väliseen ainutlaatuiseen samankaltaisuuteen.

**Esimerkki 1.5944**

Ensisijaiset kananpoikien munuaissolut infektoitiin lintujen tarttuvalla keuhkoputkentulehdusviruksella (IBV) ja tutkittiin elektronimikroskopialla. Virushiukkaset pääsivät soluihin viropexiksen avulla, ja voitiin erottaa toisistaan soluprosessien nieleminen (fagoeytoosi) ja mieropinosytoosin avulla tapahtuva pääsy päällystettyihin kuljetusvesikkeliin. Viruksen kypsyminen tapahtui nuppuuntumalla joko endoplasmaverkoston sisuksiin tai sytoplasmavakuoleihin, ja saatiin näyttöä siitä, että viruksen pintaprojektiot voivat kiinnittyä nuppuuntumisprosessin aikana. Infektion loppuvaiheessa virushiukkasia oli suuri määrä, pääasiassa sytoplasmavakuoleissa, ja suurin osa niistä vapautui solun lyysin seurauksena. Vapautumista havaittiin myös fuusioimalla vakuoleja plasmakalvon kanssa, ja yksittäisiä virioneja voitiin kuljettaa endoplasmisesta retieulumista pinnalle päällystetyissä vesielesissä.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen morfoflenoosi primaarisessa Ehiek-munuaisen Eeiis -bakteerissa

**Esimerkki 1.5945**

Uusien immunobiologisten aineiden etsintä koirien viskeraalista leishmaniaasiaa (CVL) vastaan on tehostunut viime vuosikymmenen aikana. Vielä on kuitenkin selvittämättä, että synnynnäisen immuunivasteen mekanismit in situ immunisoinnin jälkeen (a.i.). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia solujen migraation kinetiikkaa ihokoirien ihossa LBSap-rokotteen eri antigeeniyhdisteillä. Tärkeimmät havaintomme osoittivat, että saponiiniadjuvantti yksinään tai yhdistettynä Leishmania braziliensis -antigeeniin aiheutti voimakkaan paikallisen akuutin tulehdusreaktion. Nämä reaktiot eivät kuitenkaan edenneet haavaumiksi. Kaiken kaikkiaan Sap- ja LBSap-valmisteissa havaittu soluprofiili koostui neutrofiileistä, lymfosyyteistä ja eosinofiileistä. Myös iNOS:n tuotanto lisääntyi Sap- ja LBSap-ryhmissä. Näin ollen voimme päätellä, että LBSapilla ja saponiiniadjuvantilla immunisoidut koirat saivat aikaan mahdollisen synnynnäisen immuunijärjestelmän aktivoitumistilan, joka on yhteensopiva Leishmania-infektioresistenssin tehokkaan hallinnan kanssa ja edistää LBSap-rokotteen aiheuttamien synnynnäisen immuniteetin tapahtumien parempaa ymmärtämistä.

**Tulos**

Solujen siirtymisen kinetiikka dermikseen ja hypodermikseen koirilla, jotka on rokotettu Leishmania braziliensis -bakteerin antigeenisillä yhdisteillä ja saponiinilla.

**Esimerkki 1.5946**

Koronavirukset (CoV:t) ovat tärkeitä ihmisen patogeenejä, joilla on merkittävä zoonoosipotentiaali. Potentiaalisten rokotekandidaattien tunnistamisessa erittäin patogeenisiä ihmisen CoV-viruksia vastaan on edistytty, mukaan lukien sellaisten heikennettyjen virusten käyttö, joista puuttuu CoV:n kuoriproteiini (E) tai jotka ilmentävät E-mutaatioita. Hyväksyttyjä rokotteita tai viruslääkkeitä ei kuitenkaan ole olemassa. CoV:t kerääntyvät nuppuuntumalla varhaisen Golgin luumeniin ennen eksosytoosia. Pienellä CoV:n E-proteiinilla on merkitystä kokoamisessa, virionien vapautumisessa ja patogeneesissä. CoV E:llä on yksi hydrofobinen domeeni (HD), se kohdistuu Golgin kalvoille ja sillä on kationikanava-aktiivisuutta in vitro. Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen (IBV) E-proteiinilla on dramaattisia vaikutuksia eritysjärjestelmään, mikä edellyttää HD:n jäänteitä. IBV E:n HD:n mutaatio infektion aikana johtaa heikentyneeseen kasvukinetiikkaan, heikentyneeseen infektiivisten virionien vapautumiseen, IBV S -proteiinin kertymiseen plasmakalvolle verrattuna IBV WT -infektoituihin soluihin ja IBV S:n poikkeavaan pilkkoutumiseen virionien pinnalla. Olemme aiemmin raportoineet IBV E:n kahden erilaisen oligomeerisen poolin muodostumisesta transfektoiduissa ja infektoiduissa soluissa. IBV E:n aiheuttama erittymisreitin häiriö korreloi muodon kanssa, joka on todennäköisesti monomeerinen, mikä viittaa siihen, että vaikutukset erittymisreittiin ovat riippumattomia E:n ionikanavan aktiivisuudesta. Tässä esitämme todisteita, jotka viittaavat siihen, että IBV E:n monomeerinen muoto korreloi Golgin luumenin pH:n nousun kanssa. Osoitamme, että IBV-infektio indusoi Golgin lumen pH:n neutraloinnin, mikä edistää mallia, jossa IBV E muuttaa sekretorista reittiä vuorovaikutuksen kautta isäntäsolujen tekijöiden kanssa, suojaa IBV-piikkiproteiinia (S) ennenaikaiselta pilkkoutumiselta ja johtaa infektiivisen viruksen tehokkaaseen vapautumiseen soluista.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen coronaviruksen kuoriproteiini muuttaa Golgin pH:ta suojellakseen piikkiproteiinia ja edistääkseen tarttuvan viruksen vapautumista.

**Esimerkki 1.5947**

Tässä työssä kuvataan termofiilisten mikro-organismien käyttöä 6-halogenoitujen puriininukleosidien valmistuksessa. Geobacillus stearothermophilus CECT 43:n avulla saatiin aikaan 6-klooripuriini-2 0 -deoksiribosidin ja 6-klooripuriiniribosidin biosynteesi, jonka konversio oli 90 % ja 68 %. Lisäksi valittu mikro-organismi vakautettiin tyydyttävästi immobilisoimalla se agaroosimatriisiin. Tätä biokatalyyttiä voidaan käyttää uudelleen vähintään 70 kertaa ilman merkittävää aktiivisuuden menetystä, jolloin saadaan 379 mg/l 6-klooripuriini-2 0 -deoksiribosidia. Saatuja yhdisteitä voidaan käyttää viruslääkkeinä.

**Tulos**

Universidad Nacional de La Plata

**Esimerkki 1.5948**

Lannoitetuilta maatalouspelloilta tapahtuva suotautuminen ja valuminen voi johtaa siihen, että karjan taudinaiheuttajia pääsee pohja- ja pintavesiin. Tässä tutkimuksessa mitattiin lasivillasuodattimien tehokkuutta naudoista peräisin olevien suolistovirusten ja -bakteerien samanaikaisessa erottamisessa vedestä. Talteenottotehokkuus määritettiin naudan virusripuliviruksen tyyppien 1 ja 2, naudan rotaviruksen ryhmän A, naudan koronaviruksen, poliovirus Sabin III:n, toksigeenisen Escherichia coli -viruksen ja Campylobacter jejuni -bakteerin osalta, jotka oli kylvetty veteen, jonka sameus oli kolmea erilaista tasoa (0,5, 215 ja 447 NTU). Kaksikymmentä litraa kloorivapaata vesijohtovettä (pH 7) kylvettiin koeorganismeilla, minkä jälkeen se johdettiin lasivillasuodattimen läpi peristalttisen pumpun avulla (virtausnopeus = 1 litra min -1 ). Pidätetyt organismit eluoitiin suodattimista johtamalla naudanlihauute-glysiinipuskuria (pH 9,5) näytteen virtauksen vastakkaiseen suuntaan. Talteenotetut organismit laskettiin qPCR:llä lukuun ottamatta C. jejuni -bakteeria, jonka määrä määritettiin viljelyllä. Bakteerien keskimääräinen talteenottotehokkuus oli 55-33 prosenttia ja virusten 58-16 prosenttia. Käyttämällä bootstrapping-tekniikkaa yhdistettynä varianssianalyysiin havaittiin, että talteenottotehokkuudet erosivat testattujen patogeenityyppien välillä kahdella alhaisimmalla sameustasolla; tietyn patogeenityypin osalta sameus ei kuitenkaan vaikuttanut talteenottoon lukuun ottamatta C. jejuni -bakteeria. Lasivillasuodatus on kustannustehokas menetelmä useiden naudoista peräisin olevien veden välityksellä tarttuvien patogeenien samanaikaiseen konsentrointiin, vaikka talteenotto voi olla alhainen joidenkin tiettyjen taksonien, kuten naudan virusripuliviruksen 1, osalta.

**Tulos**

Naudanvirusten ja maatalouden zoonoosibakteerien samanaikainen konsentrointi vedestä käyttäen sodokalsinisia lasivillasuodattimia.

**Esimerkki 1.5949**

Taustaa: Italia kärsii COVID-19-pandemiasta, sillä siellä kuolleiden määrä on jo ylittänyt kuolleiden määrän Wuhanissa, Kiinassa sijaitsevassa kaupungissa, jossa koronavirus ilmaantui joulukuussa 2019. Tässä käytämme tilastollisia menetelmiä arvioidaksemme COVID-19-pandemian vakavuutta Italian eri alueilla. Haimme manuaalisesti päivittäiset kumulatiiviset lukumäärät laboratoriossa vahvistetuista tapauksista ja kuolemantapauksista, jotka johtuivat COVID-19:stä alueellisesti jaoteltuna Italiassa 2. maaliskuuta 2020-28. maaliskuuta 2020. Arvioimme sekä karkean että aikaviiveellä oikaistun kuolemantapaussuhteen Italian viidellä maantieteellisellä alueella: Luoteisalueella, johon kuuluu Lombardia, oli korkein viiveellä korjattu CFR-arvo 31,4 % [95 %:n uskottava vaihteluväli: 30,8, 32,1 %], jota seurasivat Koillisalue (20,3 %) [95 %:n kriittinen indeksi: 19,4, 21,1 %], Keskusta-alue (16,5 %) [95 %:n kriittinen indeksi: 15,4, 17,7 %] ja Eteläalue (16,8 %) [95 %:n kriittinen indeksi: 15,0, 18,7 %]. Saarialueella CFR oli alhaisin (11,8 %) [95 % CrI: 9,0, 14,8]. Päätelmät: Italiassa on yksi maailman korkeimmista COVID-19-pandemian CFR-arvoista. Aikaviiveellä korjattu CFR oli kaikilla Italian alueilla saarialuetta lukuun ottamatta korkeampi kuin Kiinan Wuhanissa arvioitu CFR. Luoteis-Italian CFR on 2,5-kertainen Wuhaniin verrattuna. Tuloksemme osoittaa, että Luoteis-Italiassa tarvitaan kiireellistä lääketieteellistä tukea ja että muilla Italian alueilla, joilla on . 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**

Otsikko: COVID-19:n aiheuttaman kuoleman riskin alueellinen vaihtelu Italiassa vuonna 2020.

**Esimerkki 1.5950**

Nisäkässolujen infektio vesicular stomatitis -viruksella (VSV) johtaa solujen translaation estymiseen, kun taas viruksen translaatio etenee tehokkaasti. VSV:n RNA-synteesi tapahtuu kokonaan sytoplasmassa, jossa transkription aikana viruspolymeraasi tuottaa 5 mRNA:ta, jotka ovat rakenteeltaan solun mRNA:n kaltaisia 5 0-kap-rakenteensa ja 3 0 -polyadenylaattihäntänsä suhteen. Käyttämällä sytoplasman kokonaismRNA:n sekä monosomi- ja polysomi-assosioituneen mRNA:n massarinnakkaissekvensointia kokonaisvaltaisesti tutkimme HeLa-solujen VSV-infektion vaikutusta translaatioon. Eri fraktioiden sekvenssilukujen analyysi osoittaa, että >60 % sytoplasman ja polysomin assosioituneista kokonaislukemuksista kohdistuu viiteen virusgeeniin 6 tuntia infektion jälkeen, jolloin isäntäsolun translaatiokatkos on havaittavissa. Koska polysomifraktiossa on runsaasti viruksen mRNA:ta, solun geenejä kartoittavien lukemien määrä on vähentynyt, mikä on johdonmukaista sen kanssa, että polysomifraktiossa on runsaasti viruksen mRNA:ta. Solun mRNA:t, jotka ovat eniten polysomiin liittyneinä infektion jälkeen, olivat pidempiä puoliintumisaikoja, tyypillisesti suurempia ja AU-rikkaampia, mikä on yhteistä viruksen mRNA:iden kanssa. Useat näistä mRNA:ista koodaavat proteiineja, joiden tiedetään vaikuttavan positiivisesti viruksen replikaatioon, ja käyttämällä kemiallista inhibitiota ja siRNA:n poistoa vahvistamme, että isännän chaperone heat shock protein 90 (hsp90) ja eukaryoottinen translaation initiaatiotekijä 3A (eIF3A) - joita koodaavat kaksi tällaista mRNA:ta - tukevat viruksen replikaatiota. Vastaavasti kehitykseen ja DNA-vaurioihin sopeutuva Redd1 (regulated in development and DNA damage 1), jota koodaa isännän mRNA, jolla on vähentynyt polysomeihin liittyminen, estää virusinfektiota. Nämä tiedot korostavat viruksen mRNA:n runsauden merkitystä isännän translaation pysäyttämisessä VSV-infektoituneissa soluissa ja yhdistävät joidenkin solujen mRNA:iden erilaisen translatoitavuuden pro- tai antiviraaliseen toimintaan. Virukset kooptoivat isännän translaatiokoneiston ja tukahduttavat usein isäntäsolun proteiinisynteesin. Monet positiivisjuosteiset RNA-virukset manipuloivat initiaatiotekijöitä ja ohittavat samalla viruksen proteiinituotannon tarpeen käyttämällä sisäisiä ribosomin sisäänmenokohtia. Negatiivisäikeiset RNA-virukset ja DNA-virukset tuottavat mRNA:ta, joka sisältää isännän kaltaisia 5 0 cap-rakenteita ja 3 0 polyadenylaattihäntää. Nämä samankaltaisuudet edellyttävät erilaista mekanismia virus- ja isäntäproteiinisynteesin ohjaamiseksi. Infektoimme soluja vesicular stomatitis PLOS Pathogens | https://doi.virus ja sekvensoimme polysomeihin liittyviä mRNA:ita 2 ja 6 tuntia infektion jälkeen, jolloin saimme kaksi tilannekuvaa siitä, miten infektio muuttaa translaatiota. Esitämme todisteita siitä, että 5 viruksen mRNA:ta kilpailevat solun mRNA:iden kanssa ribosomeista, ja osoitamme, että yksittäiset isännän mRNA:t vaihtelevat sen suhteen, missä määrin niiden polysomeihin liittyminen muuttuu infektion seurauksena. Isännän mRNA:t, jotka ovat runsaampia, joilla on pidempi puoliintumisaika, keskimääräistä suurempi pituus ja samanlainen AU-pitoisuus kuin viruksen mRNA:illa, olivat todennäköisemmin rikastuneet polysomiin assosioituneiden solun mRNA:iden joukossa. Useat rikastuneista mRNA:ista koodaavat proteiineja, jotka edistävät viruksen replikaatiota, kun taas mRNA:t, joiden polysomiassosiaatio väheni eniten, sisältävät mRNA:ita, jotka koodaavat antiviraalisia toimintoja. VSV-proteiinisynteesin hallinta PLOS Pathogens | https://doi.org/10.

**Tulos**

Polysomeihin liittyvän mRNA:n maailmanlaajuinen analyysi vesicular stomatitis -viruksen infektoimissa soluissa.

**Esimerkki 1.5951**

Hinkuyskä, jota kutsutaan yleisesti "hinkuyskäksi", on erittäin tarttuva akuutti hengitystieinfektio, joka on puhjennut syklisesti viime vuosisadan aikana. Vaikka rokotteet ovat antaneet jonkinasteisen immuniteetin, monet väestöryhmät, kuten imeväiset ja raskaana olevat naiset, ovat edelleen vaarassa sairastua vakavasti. Käyttämällä uudenlaista "Tunnista, eristä, tiedota" (3I) -työkalua päivystysosaston hoitajat voivat helposti tunnistaa taudin keskeiset oireet ja altistumisen riskitekijät, jolloin taudin leviämistä voidaan hillitä aloittamalla varhaisessa vaiheessa mikrobilääkehoito ja altistumisen jälkeinen profylaksia. Hinkuyskän kolme klassista vaihetta ovat katarraalinen alkuvaihe, jolle ovat ominaisia epäspesifiset ylähengitystieinfektion oireet, jotka voivat edetä paroksysmaaliseen vaiheeseen, jolloin ilmenee tyypillinen "hinkuyskä". Tämä yskä voi jatkua viikoista kuukausiin ja johtaa toipumisvaiheeseen. Hinkuyskää epäilevien potilaiden kotikontaktit tai muut oireettomat riskiryhmät (pikkulapset, raskaana olevat naiset kolmannella raskauskolmanneksella ja lastenhoitoalan työntekijät) voivat hyötyä altistumisen jälkeisestä ennaltaehkäisevästä hoidosta. Pertussis 3I -työkalu voi myös varoittaa terveydenhuollon ammattilaisia asianmukaisista hengitystiepisaroita koskevista varotoimista, kun he ovat kosketuksissa oireisen potilaan kanssa, sekä eristyskäytännöistä, kunnes mikrobilääkehoito on käynnissä. Päivystyksen henkilökunnan olisi tämän jälkeen ilmoitettava paikallisille kansanterveysyksiköille kaikista epäillyistä tapauksista. Kaikki nämä toimet auttavat viime kädessä kansanterveystyötä hinkuyskätapausten esiintyvyyden valvonnassa ja varmistavat näin väestön suojelun tältä uudelleen leviävältä hengitystiesairaudelta. [West J Emerg Med. 2019;20(2)191-197.]

**Tulos**

Pertussis: Tunnista, eristä, ilmoita -työkalua sovelletaan uudelleen ilmenevään hengitystiesairauteen.

**Esimerkki 1.5952**

Ihmisen ja naudan hengitystieoireyhtymävirukset (HRSV ja BRSV) ovat kaksi läheistä sukua olevaa, maailmanlaajuisesti levinnyttä virusta, jotka aiheuttavat eniten vakavia hengitystiesairauksia lapsilla ja vasikoilla. Kaupallisten nautarokotteiden tehoa on parannettava, eikä ihmisrokotetta ole vielä hyväksytty. Raportoimme, että nenärokotus HRSV:n nukleoproteiinilla, joka on tuotettu rekombinanttina renkaanmuotoisina nanohiukkasina (N SRS ), suojaa hiiriä HRSV:n virushaasteelta. Tämän työn tavoitteena oli arvioida tätä uutta rokotetta, joka käyttää konservoitunutta virusantigeenia, vasikoilla, jotka ovat BRSV:n luonnollisia isäntiä. Vasikat, joilla ei ollut kolostraalisia tai luonnollisia BRSV-vasta-aineita, rokotettiin N SRS:llä joko lihaksensisäisesti tai sekä lihaksensisäisesti että intranasaalisesti käyttäen adjuvantteina Montanide TM ISA71:tä ja IMS4132:ta, ja ne haastettiin BRSV:llä. Kaikille rokotetuille vasikoille kehittyi N-vasta-aineita veressä ja nenäneritteessä sekä N-spesifinen soluvälitteinen immuniteetti paikallisissa imusolmukkeissa. Haasteen jälkeinen kliininen seuranta osoitti, että rokottamattomien vasikoiden hengitystiepatologia oli kohtalaista ja keuhkokudos oli paikallisesti konsolidoitunut, mikä väheni merkittävästi rokotetuilla vasikoilla. Rokotettujen vasikoiden viruskuormitus oli alhaisempi kuin rokottamattomien vertailuvasikoiden. Näin ollen vasikoiden N SRS-rokottaminen tarjosi ristikkäissuojaavan immuniteetin BRSV-infektiota vastaan ilman haitallisia tulehdusreaktioita. (S. Riffault). 1 Osallistui tasapuolisesti työhön. yli 60 % lypsykarjassa havaituista epitsoottisista hengitystiesairauksista ja jopa 70 % lihakarjassa [2] . BRSV-infektioiden aiheuttama kuolleisuus on yleensä 0,5-3 prosenttia, mutta voi joissakin taudinpurkauksissa nousta jopa 20 prosenttiin [3] . BRSV-infektioiden torjunta on ensisijaisen tärkeää eläinten terveyttä ja maataloutta hoitaville organisaatioille paitsi taloudellisista syistä myös eläinten hyvinvointiin kohdistuvien vaikutusten vuoksi. Naudoille on saatavilla useita kaupallisia BRSV-rokotteita, mukaan lukien muunnettu elävä virus ja inaktivoitu yksittäinen fraktio. Niiden tehoa on parannettava suojan keston sekä kliinisen ja virologisen suojan osalta. Vaikka kaupalliset nautarokotteet ovat todennäköisesti vähentäneet tartunnan esiintyvyyttä, BRSV kiertää edelleen nautapopulaatioissa. Kaupallista rokotetta ei ole saatavilla HRSV:tä vastaan, joka on merkittävä patogeeni pikkulapsille. HRSV:n aiheuttama bronkioliitti on yleisin imeväisikäisten sairaalahoidon syy teollisuusmaissa, ja sen epäillään olevan riskitekijä myöhemmässä elämässä toistuvalle hengityksen vinkumiselle ja astmalle [4] . Tärkein syy ihmisen 0264-410X/$ -see front matter puuttumiseen 0264-410X/$ -see front matter

**Tulos**

Uusi nukleoproteiini-nanohiukkasiin perustuva alayksikkörokote antaa vasikoille osittaisen kliinisen ja virologisen suojan naudan hengitystieoireyhtymävirusta vastaan.

**Esimerkki 1.5953**

virionin ja isäntäsolun välillä. Keskityimme synteettisten peptidien käyttöön SARS-CoV:n vasta-aineiden kehittämiseksi, joiden tarkoituksena oli estää viruksen invaasio herättämällä immuunivaste, joka on spesifinen natiiville SARS-CoV S-proteiinille. Menetelmät: Suunniteltiin kuusi SARS-CoV S -proteiinin pinta-alueita vastaavaa peptidisekvenssiä, joita tutkittiin yhdistetyn bioinformatiikan ja rakenneanalyysin avulla. Näitä synteettisiä peptidejä käytettiin sekä kanien että apinoiden immunisointiin. Antiseerumit, jotka kerättiin 1 viikko toisen immunisoinnin jälkeen, analysoitiin ELISA:lla ja testattiin vasta-ainespesifisyys SARS-CoV:tä vastaan immunofluoresenssikonfokaalimikroskopialla. Päätelmät: Synteettiset peptidit voivat saada aikaan spesifisiä vasta-aineita SARS-CoV:tä vastaan. Tutkimus antaa tietoa SARS-rokotteen tulevasta kehittämisestä synteettisiin peptideihin perustuvan lähestymistavan avulla.

**Tulos**

Synteettiset peptiditutkimukset vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen piikkiglykoproteiinista: Näkökulmia SARS-rokotteen kehittämiseen

**Esimerkki 1.5954**

Kun huomattiin, että 5D-8.1 voi reagoida ristiin ihmisproteiinien kanssa, edellä mainittujen histopatologisten löydösten merkitystä alettiin epäillä. Tämän kysymyksen ratkaisemiseksi EV-vasta-aineiden 5D-8.1 ja 9D5 ominaisuuksia on tutkittu käyttämällä peptidimikrosarjoja, peptidien korvautumisskannausta, EV-infektoitujen solujen immunofluoresenssia, EV-neutralisaatiomäärityksiä ja bioinformatiikan analyysiä. Todisteet osoittavat, että nämä kaksi vasta-ainetta sitoutuvat erilaisiin ei-neutraloiviin lineaarisiin epitooppeihin VP1:ssä ja että ne ovat spesifisiä laajalle kirjolle EV-tyyppejä (eivät muille ihmisviruksille). Niiden epitoopit saattavat kuitenkin olla linjassa muutamien ihmisproteiinien kanssa alhaisilla odotusarvoilla. Immunofluoresenssilla testattaessa korkeat pitoisuudet 5D-8. Useissa viimeaikaisissa raporteissa viitataan enterovirusinfektioihin (EV-infektiot) tyypin 1 diabeteksen (T1D) tärkeimpinä ympäristötekijöinä 1-7 . Johtopäätökset perustuvat useisiin todisteisiin, joihin kuuluu EV-antigeenien/genomin histopatologinen havaitseminen Langerhansin saarekkeissa diabeetikoilla taudin eri vaiheissa 8-12 . Viimeaikaiset havainnot viittaavat siihen, että EV:t aiheuttavat kroonisen matalan tason infektion vasta diagnosoitujen T1D-potilaiden saarekesoluissa 12 . EV:t ovat pieniä, koteloimattomia, yksisäikeisiä positiivisen entsyymin omaavia RNA-viruksia, jotka kuuluvat Picornaviridae-heimoon. EV:n kapsidi koostuu neljästä rakenneproteiinista, jotka ovat VP1, VP2, VP3 ja VP4. Tärkeimmät rakenteelliset erot VP1:n, VP2:n ja VP3:n välillä ovat silmukoissa, jotka yhdistävät beetasäikeet ja beetatukosalueelta 13 lähtevät N- ja C-terminaaliset sekvenssit. Nämä aminohapposekvenssit (AA-sekvenssit) antavat kullekin EV:lle sen erilaisen morfologian ja antigeenisyyden. VP4-komponentti sijaitsee kuoren sisäpinnalla, ja se on olennainen virionin vakauden kannalta. Evoluution tuloksena on syntynyt suuri määrä antigeenisesti erottuvia jäseniä, jotka on luokiteltu EV:n "serotyypeiksi" 13 . Jos ihmisen rinoviruksia ei oteta huomioon, EV-sukuun kuuluu ihmisessä esiintyviä A-, B-, C-, D- ja nimeämättömiä lajeja, jotka muodostavat yhteensä 109 eri tyyppiä. Kukin serotyyppi korreloi isännän erityiseen immuunivasteeseen ja suojaan taudilta. Serotyyppikohtainen suojaava immuunivaste kohdistuu kapsidiproteiineihin VP1, VP2 ja VP3, sillä VP4:llä ei ole merkitystä vuorovaikutuksessa neutraloivien vasta-aineiden (eli pintakapsidiproteiinien muuttuviin alueisiin kohdistuvien vasta-aineiden) kanssa. Tuotetaan myös ei-neutraloivia vasta-aineita, jotka tunnistavat eri EV-tyypeissä konservoituneita VP-alueita. Neutraloimattoman vasta-ainevasteen merkitystä tutkitaan parhaillaan 14 . Immunisoimalla eri EV-tyypeillä voitiin tuottaa erilaisia monoklonaalisia vasta-aineita (MAb), jotka ovat joko tyyppispesifisiä (eli vastaavat viruksen neutraloinnista) tai kohdistuvat kapsidiproteiinien konservoituneisiin alueisiin 15-18 . Jälkimmäisten vasta-aineiden reaktiivisuus voi rajoittua eri EV-tyyppien ryhmiin tai kohdistua laajempaan valikoimaan EV-tyyppejä. Vaikka molekulaarisia menetelmiä pidetäänkin informatiivisempina kuin klassisia serologisia menetelmiä virusten tunnistamiseksi 19 , "pan-EV-vasta-aineet", jotka pystyvät reagoimaan kaikkien tai useimpien EV-tyyppien kanssa, ovat edelleen toivottavia reagensseja näiden tekijöiden havaitsemiseksi sekä tartuntatautien diagnosoinnissa 20-23 että immunohistokemiassa 24 .

**Tulos**

Kahden diabetestutkimuksessa hyödynnettävän enterovirusvasta-aineen ominaisuudet OPEN

**Esimerkki 1.5955**

Influenssapandemian aikana rokotteiden ja viruslääkkeiden hyötyjä rajoittavat saatavuutta ja tehokkuutta koskevat rajoitukset. Siksi muut kuin lääkkeelliset kansanterveystoimet ovat elintärkeitä taudin leviämisen hillitsemiseksi. Tähän mennessä tehdyissä kattavimmissa kirjallisuuden arvioinneissa on kuitenkin todettu, että ei-lääkkeellisten pandemiasuunnittelupäätösten perustana olevan näytön laatu on yleisesti ottaen heikko. Koska mahdolliseen pandemiaan on valmistauduttava kirjallisuuden huonosta laadusta huolimatta, saatavilla olevan näytön ja asiantuntijoiden mielipiteiden yhdistäminen muiden kuin lääkkeellisten toimien suhteellisista eduista influenssapandemiaa varten voi johtaa tietoon perustuviin ja laajalti hyväksyttyihin suosituksiin. Arvioimme muiden kuin lääkkeellisten kansanterveystoimien näyttöä. Sen jälkeen määrittelimme kollektiivisen näytön perusteella suositukset, jotka puoltavat ja vastustavat interventioita ja jotka liittyvät sekä siihen, missä ympäristössä interventiota voidaan käyttää, että pandemiavaiheeseen ja joita poliittiset päättäjät voivat käyttää valmistautuessaan pandemiaan siihen asti, kunnes tieteellinen näyttö pystyy lopullisesti vastaamaan suunnittelijoiden tarpeisiin. Menetelmät: Arvioimme aiempien pandemioiden katsausten ja viimeaikaisten historiallisten tutkimusten perusteella muiden kuin lääkkeellisten toimenpiteiden suhteellisia etuja yhdistämällä kirjallisuudesta saatavaa näyttöä sekä laadullisia ja määrällisiä asiantuntijalausuntoja. Tarkastelimme erityisesti viimeaikaista tieteellistä kirjallisuutta, joka koski influenssapandemian tarttumisen estämistä ihmisestä ihmiseen, kutsuimme koolle asiantuntijakokouksen, johon osallistui useita eri aloja edustavia asiantuntijoita, ja pyysimme asiantuntijoiden suosituksia muiden kuin lääkkeellisten kansanterveystoimien käytöstä eri ympäristöissä (terveydenhuollon laitokset, yhteisöpohjaiset laitokset, yksityiset kotitaloudet) ja pandemian vaiheissa (ei pandemiaa, ei pandemiaa Yhdysvalloissa, varhainen, paikallinen, pitkälle edennyt pandemia Yhdysvalloissa).

**Tulos**

BMC Public Health Muut kuin farmaseuttiset kansanterveystoimet influenssapandemiaa varten: näyttöön perustuvan tietopohjan arviointi.

**Esimerkki 1.5956**

C-hepatiittiviruksen (HCV) RNA:n replikaatio edellyttää viruksen muita kuin rakenneproteiineja sekä solutekijöitä. Hiljattain havaittiin, että soluproteiini, synaptotagmiiniin sitoutuva sytoplasmisen RNA:n vuorovaikutusproteiini (SYNCRIP), joka tunnetaan myös nimellä NSAP1, sitoo HCV:n RNA:ta ja tehostaa HCV:n IRES-riippuvaista translaatiota. Tutkimme, osallistuuko tämä proteiini myös HCV:n RNA:n replikaatioon. Havaitsimme, että SYNCRIP liittyi pesuaineenkestäviin kalvofraktioihin ja kolokalisoitui vastasyntetisoidun HCV-RNA:n kanssa. SYNCRIP:n alasajo siRNA:lla vähensi merkittävästi HCV-RNA:n määrää soluissa, jotka sisälsivät subgenomista replikonia tai täyspitkää viruksen RNA:ta. Lopuksi in vitro -replikaatiomääritys SYNCRIP:n immunodepletion jälkeen osoitti, että SYNCRIP osallistui suoraan HCV:n RNA:n replikaatioon. Nämä havainnot osoittavat, että SYNCRIP:llä on kaksitahoinen tehtävä, sillä se osallistuu sekä RNA:n replikaatioon että translaatioon HCV:n elinkaaressa.

**Tulos**

SYNCRIP (synaptotagmiiniin sitoutuva, sytoplasminen RNA:n kanssa vuorovaikutuksessa oleva proteiini) on C-hepatiittiviruksen RNA:n replikaatioon osallistuva isäntätekijä.

**Esimerkki 1.5957**

Akuutti yskä on hengitystieinfektion tärkein oire, ja se aiheuttaa runsaasti sairastavuutta ihmisillä kaikkialla maailmassa. Useilla eri viruksilla on merkitystä yskän kehittymisessä akuutin infektion jälkeen, ja kaikilla näillä viruksilla on samanlainen kliininen kuva eri ikäryhmissä. Huolimatta suuresta tautitaakasta tiedetään yllättävän vähän virusinfektion jälkeisen akuutin yskän mekanismista. Sekä in vitro- että in vivo -kokeet osoittavat, että neuropeptidien ja leukotrieenien lisääntynyt tuotanto välittää yskää virusinfektion jälkeen, ja neuraalisten reseptorien ilmentyminen on muuttunut. Myös hengitysteiden liman lisääntyneellä tuotannolla on todennäköisesti merkittävä rooli. Tätä työtä tarkastellaan tässä artikkelissa. Sen jälkeen, kun hiljattain on kehitetty hiirimalli rinovirusinfektiota varten ja perustettu kokeellisia malleja rinovirushaasteen aiheuttamiseksi ihmisillä, joilla on sekä astma että keuhkoahtaumatauti (COPD), ala laajenee, jotta in vitro -tutkimus voitaisiin siirtää kliinisiin tutkimuksiin ja toivottavasti lopulta kliiniseen käytäntöön. Viruksen aiheuttaman yskän taustalla olevien mekanismien ymmärtäminen voi johtaa spesifisempiin ja tehokkaampiin hoitomuotoihin.

**Tulos**

Yskä ja virukset hengitystiesairauksissa: Mekanismit

**Esimerkki 1.5958**

Muistiprosessien translaatiokontrolli on tiukasti säädelty prosessi, jossa translaatiotekijöiden koordinoitu vuorovaikutus ja 47 modulointi luovat proteiinisynteesille suotuisan ympäristön muistin 48 muodostumisen aikana. Nykyisillä translaation estämiseen käytetyillä menetelmillä ei ole riittävää spatiotemporaalista tarkkuutta, jotta voitaisiin tutkia solukohtaisia 49 vaikutuksia pitkäkestoisten muistojen konsolidointiin. Tässä tutkimuksessa olemme kehittäneet uuden kemogeneettisen 50 hiiriresurssin solutyyppispesifiseen ja lääkkeillä indusoitavaan proteiinisynteesin estoon (ciPSI), jossa käytetään dsRNA-aktivoidun proteiinin (PKR) katalyyttisen kinaasidomeenin 51 muunneltua versiota. ciPSI mahdollistaa eIF2α:n nopean ja 52 palautuvan fosforylaation, joka aiheuttaa yleisen translaation 50 prosentin eston in vivo. Tämän resurssin avulla 53 havaitsimme, että ajallisesti strukturoitua pan-neuronaalista proteiinisynteesiä tarvitaan pitkän-54 aikavälin auditiivisen uhkamuistin konsolidointiin. Kohdistettu proteiinisynteesin esto CamK2α:ta ilmentävissä glutamatergisissa 55 neuroneissa lateraalisessa amygdalassa (LA) heikentää pitkäaikaista muistia, joka palautui keinotekoisella kemogeneettisellä 56 reaktivoinnilla ärsykkeen yleistymisen kustannuksella. Sitä vastoin eIF2α:n fosforylaation geneettinen vähentäminen 57 CamK2α-positiivisissa neuroneissa LA:ssa paransi muistin voimakkuutta, mutta siihen liittyi heikentynyt 58 muistin uskollisuus ja käyttäytymisen joustamattomuus. Löydöksemme antavat todisteita hienosäädetystä käännösohjelmasta pitkäaikaisten uhkamuistojen 59 konsolidoinnin aikana. Muisti on organismin kyky koodata, tallentaa ja hakea tietoa, ja usein se ohjaa 83 organismin toimintaa kohti parempaa selviytymistulosta. Hengenvaaralliset tapahtumat johtavat usein pitkäaikaisiin assosiatiivisiin muistoihin sen ympäristön, jossa tapahtumat koettiin, ja uhan välillä, jolloin tapahtumasta peräisin oleva merkittävä vihje voi uudelleen esitettynä herättää lajispesifistä 86 puolustuskäyttäytymistä. Pavlovilainen uhkakehdollistaminen on hyödyllinen kokeellinen paradigma assosiatiivisen uhkamuistin 87 biologisen perustan ymmärtämiseksi, jossa neutraali vihje (esim. valo tai ääni), joka esitetään yhdessä 88 luonnostaan vastenmielisen ärsykkeen (esim. ilman puhallus tai jalkatärähdys) kanssa, saa aikaan puolustautumisreaktion, kuten jähmettymisen, kun se 89 esitetään uudelleen yksinään 1 . Uhka-ärsykkeen ehdollistaminen soveltuu erityisen hyvin muistin 90 vakiinnuttamisprosessin tutkimiseen, koska yhden kokeilun harjoittelu riittää muodostamaan pysyvän pitkäkestoisen muistin, ja muistin palauttamiseen voidaan käyttää 91 unimodaalista vihjettä. Pitkäaikaisten vastenmielisten muistojen uskotaan rekrytoivan 92 hajautetun neuroniverkoston eri puolille aivoja, mukaan lukien amygdalan, hippokampuksen, talamuksen 93 ja neokortexin alaytimet, riippuen aivojen tilasta, vihjeen monimutkaisuudesta ja mukana olevista aistiradoista 2, 3 . Lateraalinen amygdala on amygdalakompleksin keskeinen sensorinen portti, ja se osallistuu ratkaisevasti sekä 95 assosiatiivisten vastenmielisten muistojen käsittelyyn että niiden tallentamiseen 4, 5, 6 . Vuosikymmeniä kestäneissä tutkimuksissa on raportoitu, että pitkäkestoisten muistojen konsolidointi edellyttää yhtä tai useampaa 98 uuden proteiinisynteesin aaltoa sen jälkeen, kun muisti on ensimmäisen kerran koodattu 7, 8, 9, 10 ; farmakologisten 99 proteiinisynteesin estäjien (PSI) käyttöön näissä tutkimuksissa liittyy kuitenkin rajoituksia. Esimerkiksi laajalti käytetty 100 PSI, anisomysiini, aiheuttaa ei-toivottuja sivuvaikutuksia, joita ovat mm. välittömien varhaisgeenien superinduktio, 101 stressisignaalireittien aktivoituminen ja katekoliamiinien vapautuminen 11, 12 . Farmakologiset PSI:t eivät myöskään 102 erottele molekyylisesti heterogeenisiä solupopulaatioita, eivätkä ne siten mahdollista solun 103 autonomisen proteiinisynteesin manipulointia. Geneettiset lähestymistavat, joilla muutetaan translaatiokoneistoa initiaatiovaiheessa, 104 tarjoavat vähemmän epäselviä todisteita proteiinisynteesin roolista muistiprosesseissa 13, 14 . Translaation valvontamolekyylejä koodaavien geenien 105 konstitutiivinen poistaminen ei kuitenkaan anna sellaista ajallista kontrollia, jota tarvittaisiin, jotta voitaisiin 106 vakuuttavasti tutkia proteiinisynteesin roolia muistin vakiinnuttamisessa. Aiemmat yritykset valmistaa 107 kemogeneettisiä välineitä proteiinisynteesin estämiseksi ovat onnistuneet vain rajoitetusti 15 . Nisäkkäiden proteiinisynteesin keskeinen säätelyvaihe on aktiivisen eIF2.GTP:n ja initiaattori-110 metionyyli-tRNA:n kokoaminen kolmikompleksiksi, joka sitoo 40S-ribosomin. Erilaiset solustressityypit käynnistävät 111 reittispesifiset proteiinikinaasit, jotka fosforyloivat eIF2:n α-alayksikön seriiniin 51, mikä muuttaa eIF2:n 112 substraatista kilpailulliseksi eIF2B:n eIF2B:n eIF2B:n eIF2B:n eIF2:n kilpailulliseksi inhibiittoriksi. eIF2B on guaniininvaihtotekijä, joka edistää 113 inaktiivisen eIF2.GDP:n muuttumista aktiiviseksi eIF2.GTP:ksi. Siten eIF2α:n fosforylaatio pysäyttää ternäärisen 114 kompleksin kierrätyksen ja estää yleisen translaation 16 . eIF2α:n fosforylaatio johtaa kuitenkin myös paradoksaaliseen 115 geenispesifisen translaation lisääntymiseen sellaisten transkriptien osalta, joissa on ylävirran avoimia lukukehyksiä (uORF), koska se 116 kumoaa uORF:ien estävät vaikutukset uudelleentranslaatioon oletetussa aloituskodonissa, kun ternääriset kompleksit 117 vähenevät 17 . eIF2α:n deporfosforylaatio tapahtuu L-LTP:n aikana sekä konsolidoinnin ja uudelleenvakauttamisen aikana.

**Tulos**

Kemiogeneettiset todisteet siitä, että pitkäaikaisen muistin vakiinnuttaminen edellyttää nopeaa hermosolujen de novo -proteiinisynteesiä Johdanto 82

**Esimerkki 1.5959**

Motivaatio: Tärkeä osa tartuntatautien tutkimusta on ymmärtää eri tautien taustalla olevien infektiomekanismien eroja ja yhtäläisyyksiä. Systeemibiologiaan perustuvissa lähestymistavoissa tartuntatauteja tutkitaan analysoimalla isäntälajin ja patogeenien välisiä vuorovaikutuksia. Tässä työssä pyritään yhdistämään useiden tautien isännän ja patogeenin vuorovaikutusta koskevista kokeellisista tutkimuksista saatua tietoa vahvempien ennustemallien rakentamiseksi. Lähestymistapamme perustuu koneoppimisen formalismin "monitehtäväoppimiseksi" kutsuttuun formalismiin, jossa tarkastellaan ongelmaa, joka koskee mallien rakentamista toisiinsa liittyvien tehtävien välillä. Skenaariossamme "tehtävä" on joukko isännän ja patogeenin proteiinien välisiä vuorovaikutuksia, jotka liittyvät yhteen tautiin. Useista tehtävistä (eli taudeista) peräisin olevien vuorovaikutusten integroimiseksi menetelmämme hyödyntää tautien infektioprosessin samankaltaisuutta. Käytämme erityisesti biologista hypoteesia, jonka mukaan samankaltaiset taudinaiheuttajat kohdistuvat samoihin kriittisiin biologisiin prosesseihin isännässä, määritellessämme tehtävien yhteisen rakenteen. Tulokset: Nykyinen työmme isännän ja patogeenin proteiinien vuorovaikutuksen ennustamiseksi keskittyy ihmiseen isäntänä ja neljään bakteerilajiin patogeeneina. Kehittämämme monitehtäväoppimistekniikka käyttää tehtäväkohtaista regularisointimenetelmää. Huomaamme, että tuloksena oleva optimointiongelma on koverien (DC) funktioiden erotus. Optimointia varten toteutamme Convex-Concave-menettelyyn perustuvan algoritmin. Vertaamme integroivaa lähestymistapaamme perusmenetelmiin, jotka rakentavat malleja yhden isäntä-patogeeni-proteiinien vuorovaikutustietoaineiston perusteella. Tuloksemme osoittavat, että lähestymistapamme päihittää perusmallit koulutusdatassa. Analysoimme lisäksi mallien tuottamia proteiinien vuorovaikutusennusteita ja havaitsimme joitakin mielenkiintoisia oivalluksia.

**Tulos**

Monitehtäväinen oppiminen isännän ja taudinaiheuttajan proteiinien vuorovaikutusta varten

**Esimerkki 1.5960**

Nisäkkäiden ortoreoviruskanta (MRV-kanta) eristettiin pentueesta, jolla oli kuolemaan johtanut ripuli ja jolla oli samanaikainen infektio koiran parvovirus tyypin 2 kanssa. Reovirus-isolaatissa oli epätyypillinen hemagglutinaatiokuvio ja S1-segmentin hidastunut elektroforeettinen liikkuvuus, mikä on tyypillistä MRV-tyypin 3 (MRV-3) virukselle. Eristetyn viruksen kuuluminen MRV-3:een vahvistettiin S1-geeniin kohdistuvilla tyyppispesifisillä RT-PCR-määrityksillä ja PCR-tuotteen myöhemmällä sekvenssianalyysillä. Useiden MRV:iden S1-geeniin perustuvan fylogenian mukaan isolaatti kuului linjassa E yhdessä hiirikannan T3C9/61 ja nautakantojen T3C18/61 ja T3C31/59 kanssa. Sitä vastoin L1-sekvenssien havaittiin erottuvan toisistaan virustyypistä riippumatta. Yhteensä 110 ulostenäytettä, 56 nenänäytettä ja 31 silmänäytettä koirilta, joilla oli ripuli tai nenä-/silmävuoto, testattiin reoviruksille spesifisellä nested-PCR-määrityksellä, eikä yhdessäkään näytteessä havaittu MRV:n RNA:ta, mikä on ilmeisesti ristiriidassa koirilla havaitun seroprevalenssin (25,77 %) kanssa. #

**Tulos**

Italiassa koirasta eristetyn nisäkkäiden ortoreovirustyypin 3 kannan virologinen ja molekulaarinen karakterisointi.

**Esimerkki 1.5961**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvää SARS-CoV-infektiota (SARS-CoV) sairastavien potilaiden keuhkoissa havaitaan usein massiivisia makrofagien keskittymiä. Transkriptiotekijöiden, erityisesti CCAAT/enhancer-binding protein alpha (C/EBP␣) ja C/EBP␤, ektooppinen ilmentyminen in vitro voi muuttaa B-solut toimiviksi makrofageiksi. Tällaisesta fenotyypin muuntumisesta vastaavista erityisistä ligandeista tiedetään kuitenkin vain vähän. Tässä tutkimme, voiko SARS-CoV:n piikkiproteiini toimia ligandina, joka käynnistää B-solujen muuntumisen makrofageiksi. Transdusoimme SARS-CoV:n piikkiproteiinia näyttävän rekombinanttibaculoviruksen (SSDRB), vAtEpGS688, perifeerisiin B-soluihin ja B-lymfosoluihin. CD19:n tai Mac-1:n (CD11b) solupinnan ilmentyminen määritettiin virtaussytometrialla. SSDRB:n välittämät muutokset B-lymfoomasolujen geeniekspressioprofiileissa analysoitiin mikrosirujen avulla. Tässä raportissa osoitimme, että SARS-viruksen piikkiproteiini voi indusoida ihmisen B-solujen fenotyyppisen muuntumisen joko perifeerisestä verestä tai B-lymfoomasoluista makrofagin kaltaisiksi soluiksi, jotka menettivät tasaisesti B-solujen merkkiainetta CD19 ja jotka puolestaan ilmentävät makrofagispesifistä merkkiainetta Mac-1. Lisäksi havaitsimme, että SSDRB lisäsi CD86:n, hypoksia-indusoituvan tekijän-1␣ (HIF1␣), sytokiinisignaalien suppressorin (SOCS tai STAT-indusoitu STAT-inhibiittori)-3, C/EBP␤, insuliinin kaltaisen kasvutekijän sitovan proteiinin 3 (IGFBP3), Krüpplen kaltaisen tekijän (KLF)-5 ja CD54:n ilmentymistä ilman merkittävää vaikutusta C/EBP:hen␣ tai PU:hen.1 ilmentymistä transduktoiduissa soluissa. Pitkäaikainen altistuminen hypoksialle saattoi myös indusoida B-solujen makrofagin kaltaisen muuntumisen. Nämä makrofagin kaltaiset solut olivat puutteellisia punaisen fluoresoivan helmiäisen fagosytoinnissa. Yhteenvetona voidaan todeta, että B-solujen muuntuminen makrofagin kaltaisiksi soluiksi, joka on patofysiologisen vasteen kaltainen, voi olla seurausta tuhoisasta virusligandista, erityisesti SARS-viruksen piikkiproteiinista, tai yhdistettynä vakavaan paikalliseen hypoksiaan, joka on usein havaittu SARS-potilaiden keuhkoissa.

**Tulos**

SARS-piikkiproteiini indusoi ihmisen B-solujen fenotyyppistä muuntumista makrofagin kaltaisiksi soluiksi.

**Esimerkki 1.5962**

Ripuli on yleistä nuorilla vasikoilla, ja sen aiheuttaa usein Cryptosporidium parvum -infektio. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, vähentäisikö vasikkakarsinoiden desinfiointi sammutetulla kalkilla C. parvum - ookystien aiheuttamaa kontaminaatiota ja parantaisiko se vasikoiden terveyttä karjoissa, joissa esiintyy C. parvum -peräisiä ripuliongelmia. Neljä lypsykarjaa, joilla oli jatkuvasti C. parvum -bakteeriin liittyviä vasikkaripuliongelmia, osallistui kukin tutkimukseen kuuden tai seitsemän kuukauden ajan. Tutkimusjakson aikana kaikki nuorten vasikoiden karsinat/pihat puhdistettiin tavanomaisen tilan rutiinin mukaisesti ennen uuden vasikan tuloa. Tämän jälkeen puolet karsinoista/pihatoista desinfioitiin kalkkivedellä. Viljelijät ja eläinlääkärit, jotka tutkivat vasikat kliinisesti joka toinen kuukausi, kirjasivat ripulin esiintymisen. Tutkimukseen osallistui yhteensä 402 vasikkaa. Viljelijät havaitsivat ripulia 214 vasikalla (53 %), ja samansuuruiset osuudet olivat samoja vasikoilla, joita pidettiin kalkkidesinfioiduissa ja vertailukarsinoissa. Ripulin alkamisikä oli kalkkidesinfioiduissa karsinoissa huomattavasti korkeampi kuin kontrollikarsinoissa, 9,0 päivää ja 7,6 päivää. Ryhmien välillä ei ollut eroa viljelijöiden kirjaaman ripulin keston tai vakavuusasteen suhteen. Kehon kunnon pisteet 6-8 viikon ikäisillä vasikoilla olivat merkittävästi korkeammat vasikoilla, joita oli pidetty kalkkidesinfioiduissa karsinoissa ensimmäisten elinviikkojensa aikana, mikä osoittaa, että desinfioiduissa karsinoissa/suojissa pidetyt vasikat kärsivät vähemmän tartunnoista. Ulostenäytteet 5-21 päivän ikäisistä vasikoista kerättiin neljästi kullakin tilalla (n = 95). Kryptosporidium-positiivisia näytteitä löydettiin kaikissa näytteenotoissa kaikissa neljässä karjassa. Cryptosporidium spp. havaittiin 79 näytteessä (83 %), eikä kalkkidesinfioiduissa ja kontrollikarsinoissa ollut eroa. C. parvum oli hallitseva laji. Kaksi eri C. parvum -alatyyppiä havaittiin: IIaA16G1R1b kolmessa karjassa ja IIaA16G1R1b\_variantti yhdessä karjassa. Kussakin karjassa todettiin vain yksi alatyyppi. Vasikkakarsinoiden desinfiointi sammutetulla kalkilla viivästytti ripulin puhkeamista ja paransi vasikoiden ruumiinkuntoa, mutta ei vaikuttanut ripulin esiintyvyyteen tai kestoon. Vaikka kalkkidesinfiointi ei yksinään riitä Cryptosporidiumin aiheuttaman ripulin hallintaan karjoissa, joissa on laajoja vasikkaripuliongelmia, nämä tulokset viittaavat siihen, että se voi olla arvokas lisä muihin toimenpiteisiin.

**Tulos**

Desinfiointi sammutetulla kalkilla voi auttaa vasikoiden kryptosporidioosin hallinnassa.

**Esimerkki 1.5963**

Onkosyyttisten herpes simplex -virusten (HSV:t), joita tutkitaan kliinisissä tutkimuksissa pahanlaatuisten glioomien hoidossa, oletetaan olevan selektiivisiä kasvainsolujen suhteen, koska niiden lisääntyminen on voimakkaasti heikentynyt rauhallisissa soluissa, mutta ei syklisissä soluissa. Onkosyyttisen selektiivisyyden ajatellaan johtuvan siitä, että viruksen ICP6:n (joka koodaa viruksen ribonukleotidireduktaasitoimintoa) ja/tai c34.5:n toiminnan mutaatiot komplementoituvat nisäkkäiden ribonukleotidireduktaasilla ja GADD34:llä, joiden geenit ilmentyvät syklisissä soluissa. On kuitenkin arvioitu, että vain 5-15 prosenttia pahanlaatuisista glioomasoluista on milloinkin mitoosissa. Näin ollen HSV:n onkolyyttisten virusten tehokas replikaatio saattaa rajoittua kasvainsolujen osapopulaatioon, koska suurin osa kasvainsoluista ei ole milloinkin syklisessä tilassa. Raportoimme kuitenkin, että HSV, jolla on viallinen ICP6-toiminto, replikoituu lepovaiheessa olevissa viljellyissä hiirten alkion fibroblasteissa, jotka on saatu hiiristä, joilla on homotsygoottinen p16-deleetio. Lisäksi tämän viruksen inokulaatio kallonsisäisesti p16À/À-hiirten aivoihin osoittaa, että virus replikoituu, mitä ei tapahdu, kun virus injektoidaan villityypin hiirten aivoihin. Nämä lähestymistavat tarjoavat in vitro- ja in vivo -todisteita siitä, että ICP6-negatiiviset HSV:t ovat "molekyylisesti kohdennettuja", koska ne lisääntyvät solusyklin tilasta riippumatta rauhallisissa kasvainsoluissa, joissa on spesifisiä onkogeenin deletioita.

**Tulos**

Onkosyyttinen herpesvirus, jossa on viallinen ICP6, replikoituu spesifisesti rauhallisissa soluissa, joissa on homotsygoottisia geneettisiä p16-mutaatioita.

**Esimerkki 1.5964**

Escherichia coli -bakteerissa tuotettuun rekombinantti-nukleokapsidiproteiiniin (N-proteiiniin) perustuvaa entsyymi-immunosorbenttimääritystä (ELISA) arvioitiin sen herkkyyden ja spesifisyyden osalta sikojen epidemiallisen ripulin (PEDV) infektion diagnosoinnissa. N-proteiinia koodaava N-geeni kloonattiin ja ekspressoitiin fuusioproteiinina His-tag-proteiinin kanssa E. coli -bakteerissa. Rekombinantti N-proteiini siirtyi 48 kDa:n pitoisuuteen ja reagoi kuuden histidiinimerkin spesifisen monoklonaalisen vasta-aineen kanssa immunoblottauksessa. Rekombinanttisen N-proteiinin ELISA (rnELISA) osoitti 98,7 prosentin spesifisyyttä (80) PEDV:stä vapaana olleiden henkilöiden keskuudessa ja 98 prosentin herkkyyttä (103) PEDV:tä sisältävien kliinisten näytteiden keskuudessa. Kun testattiin 884 kenttänäytettä, SN- ja rnELISA-testien välinen yleinen yksimielisyys oli 88,3 prosenttia. Yhdessä nämä tulokset osoittivat, että nukleokapsidiproteiini voi olla hyödyllinen antigeeni PEDV:n seradiagnostiikassa, ja ELISA-testin todettiin olevan erittäin herkkä ja spesifinen testi PEDV:n vasta-aineiden havaitsemiseksi. #

**Tulos**

Rekombinantti-nukleokapsidiproteiiniin perustuvan entsyymi-immunosorbenttimäärityksen kehittäminen ja arviointi sikojen epidemiallisen ripulin (PEDV) vasta-aineiden havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.5965**

CircRNA on vastikään määritelty koodaamaton RNA, jolle on ominaista sen ainutlaatuiset spleikkausreaktiot ympyröiden muodostamiseksi. circRNA:iden toiminta virusinfektion aikana on kuitenkin edelleen suurelta osin tuntematon. Tässä tutkimuksessa tutkittiin circRNA:n ilmentymisprofiilia sian endeemisen ripuliviruksen (PEDV) infektion aikana IPEC-J2-solulinjassa seuraavan sukupolven sekvensointitekniikalla. Yhteensä tunnistettiin 26670 circRNA-kandidaattia. Toiminnallinen annotaatioanalyysi osoitti, että eri tavoin ilmentyneiden circRNA:iden kantageenit saattavat liittyä isännän vasteeseen PEDV-infektiolle. Lisäanalyysi varmisti kahdeksan valitun circRNA:n olemassaolon ja vahvisti, että PEDV-infektio hälytti circRNA:iden ja niiden lineaaristen kantageenien ilmentymismalleja IPEC-J2-solulinjassa. Myös circRNA-miRNA-vuorovaikutusverkko rakennettiin niiden mahdollisten kohteiden selvittämiseksi. Tuloksemme tarjosivat paitsi ensimmäisen laajamittaisen profiilianalyysin PEDV-infektioon liittyvistä circRNA:ista myös uuden suunnan isännän ja PEDV:n vuorovaikutusten selvittämiseksi.

**Tulos**

Sian endeemisen ripulivirusinfektion indusoimien circRNA:iden profiilianalyysi sian suoliston epiteelisoluissa.

**Esimerkki 1.5966**

Vastauksena vuoden 2019 koronaviruspandemiaan (COVID-19) 107 maata oli toteuttanut kansallisia koulujen sulkemisia 18. maaliskuuta 2020 mennessä. Ei tiedetä, ovatko koulujen toimenpiteet tehokkaita koronavirusepidemioissa (esim. vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän [SARS], Lähi-idän hengitystieoireyhtymän tai COVID-19:n vuoksi). Teimme järjestelmällisen katsauksen etsimällä kolmesta sähköisestä tietokannasta sen selvittämiseksi, mitä tiedetään koulujen sulkemisten ja muiden koulujen sosiaalista etäisyyttä lisäävien käytäntöjen tehokkuudesta koronavirusepidemioiden aikana. Mukaan otettiin 16 artikkelia 616:sta tunnistetusta artikkelista. Koulujen sulkeminen toteutettiin nopeasti Manner-Kiinassa ja Hongkongissa COVID-19-taudin vuoksi. Koulujen sulkemisen suhteellisesta vaikutuksesta tartunnan leviämisen valvontaan ei kuitenkaan ole tietoja. Manner-Kiinassa, Hongkongissa ja Singaporessa puhjenneesta SARS-epidemiasta saadut tiedot viittaavat siihen, että koulujen sulkemisella ei ollut vaikutusta epidemian hallintaan. SARSia koskevat mallintamistutkimukset tuottivat ristiriitaisia tuloksia. Viimeaikaiset COVID-19-mallinnustutkimukset ennustavat, että koulujen sulkeminen yksinään estäisi vain 2-4 prosenttia kuolemantapauksista, mikä on paljon vähemmän kuin muut sosiaalista etäisyyttä lisäävät toimet. Poliittisten päättäjien on oltava tietoisia moniselitteisestä näytöstä harkitessaan koulujen sulkemista COVID-19:n vuoksi ja harkittava sosiaalista etäisyyttä lisäävien toimenpiteiden yhdistelmiä. Muita vähemmän häiritseviä sosiaalista etäisyyttä lisääviä toimenpiteitä kouluissa on harkittava tarkemmin, jos rajoittavia sosiaalista etäisyyttä lisääviä toimenpiteitä toteutetaan pitkiä aikoja.

**Tulos**

Katsaus Koulujen sulkemis- ja hallintakäytäntöihin koronavirusepidemioiden, mukaan lukien COVID-19, aikana: nopea järjestelmällinen katsaus.

**Esimerkki 1.5967**

Taustaa. Napanuoraverisiirtoa (UCBT) käytetään potilaille, joilla ei ole sopivaa luovuttajaa, mutta verensiirto kestää usein kauemmin kuin tavallisessa allogeenisessa siirrossa, mikä todennäköisesti lisää infektioriskiä. Me kuvailimme erityisiä infektioita ja tuloksia aikuisilla, joille tehtiin UCBT kahdessa keskuksessamme. Menetelmät. Mukaan otettiin kaikki aikuiset, joille tehtiin UCBT 1. tammikuuta 2006 ja 31. joulukuuta 2015 välisenä aikana. Infektioepisodit 6 kuukautta ennen UCBT:tä ja 2 vuotta sen jälkeen käytiin läpi. Tulokset. UCBT tehtiin 57 potilaalle, joista 47:llä oli neutrofiilien siirto. Yhteensä 55 potilaalla oli 179 infektioepisodia, joista 73 (41 %) tapahtui 30 päivän kuluessa UCBT:n jälkeen. Virukset aiheuttivat 85 (47 %) infektiota. Sytomegalovirus aiheutti 32 infektioepisodia, ja ne olivat yleisimpiä 30. ja 100. päivän välillä. Ihmisen herpesvirusta 6 esiintyi 28 jaksossa, se oli yleisin 30 päivän kuluessa ja aiheutti yhden kuolemantapauksen. Bakteerit aiheuttivat 82 (46 %) infektiota, yleisimmin Staphylococcus spp:n, Enterococcus spp:n ja Enterobacteriaceae-bakteerien aiheuttamat bakteeriepidemiat. Yhdestätoista invasiivisesta sieni-infektiosta yhdeksän oli aspergilloosia, joista neljä johti kuolemaan. Kokonaiskuolleisuus oli 56 prosenttia ensimmäisen vuoden aikana. Kolmetoista kuolemantapausta johtui infektiosta; 11 tapahtui ensimmäisten 100 päivän aikana ja 7 ensimmäisten 30 päivän aikana UCBT:n jälkeen. Kymmenestä potilaasta, joille ei koskaan tehty siirtymää, yhdeksän kuoli, kuusi infektioon, 100 päivän kuluessa UCBT:n jälkeen. Päätelmät. Infektiokomplikaatiot olivat yleisiä UCBT:n jälkeen, erityisesti ensimmäisten 30 päivän aikana. Virusinfektioihin kuolleita oli odotettua vähemmän. Viivästynyt verensiirto ja verensiirtämättä jättäminen lisäävät edelleen kuolemaan johtavien bakteeri- ja sieni-infektioiden riskiä UCBT:n jälkeen.

**Tulos**

Avoin foorumi Infektiosairaudet Hematologisen pahanlaatuisuuden vuoksi tehdyn napanuoraverisiirron jälkeiset infektiokomplikaatiot

**Esimerkki 1.5968**

A B S T R A K T Sian epidemian ripulivirus (PEDV) on erittäin tarttuva sikojen taudinaiheuttaja, joka leviää helposti ulosteperäisen reitin kautta, erityisesti saastuneista pölyistä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin lämmitettyä vettä PEDV:n nopean lämpöinaktivoinnin menetelmänä. Soluviljelyyn adaptoitua PEDV:tä käsiteltiin vedellä eri lämpötiloissa, ja virustitterit mitattiin useissa käsittelyä seuraavissa ajankohdissa. Elinkykyistä PEDV:tä ei saatu talteen sen jälkeen, kun sitä oli käsitelty kymmenen sekuntia tai pidempään ≥76 °C:n lämpötilaan lämmitetyllä vedellä; PEDV-nukleiinihappoa havaittiin kuitenkin kaikissa näytteissä käsittelystä riippumatta. Kuumalla vedellä tapahtuvaa dekontaminaatiota voitaisiin harkita tilanteissa, joissa kemiallinen desinfiointi ei ole käytännöllistä.

**Tulos**

Sian epidemian ripuliviruksen inaktivointi kuumennetulla vedellä

**Esimerkki 1.5969**

ja Etelä-Afrikka (BRICS-maat) edustavat lähes puolta maailman väestöstä, ja kaikkien viiden maan hallitukset ovat hiljattain sitoutuneet työskentelemään kansallisesti, alueellisesti ja maailmanlaajuisesti sen varmistamiseksi, että yleinen terveydenhoito (UHC) saavutetaan. Tässä analyysissä tarkastellaan kansallisia pyrkimyksiä yleisen kattavuuden saavuttamiseksi. Kun tarkastellaan kunkin BRICS-maan edistymistä, voidaan havaita, että kaikilla BRICS-mailla on vielä matkaa kohti kattavaa terveydenhuoltoa, sillä niiden terveysindikaattorit, elinajanodote (53-73 vuotta) ja alle 5-vuotiaiden lasten kuolleisuus (10-3-44-6 kuolemaa tuhatta elävänä syntynyttä lasta kohti) ovat hyvin erilaisia. BRICS-mailla on huomattavia ja usein samankaltaisia haasteita siirtymisessä kohti kokonaisvaltaista terveydenhuoltoa. Kunkin maan tarkastelun perusteella kiireellisimpiä ongelmia ovat riittämättömien julkisten menojen lisääminen, yksityisten ja julkisten terveydenhuoltojärjestelmien sekoittaminen, oikeudenmukaisuuden varmistaminen, henkilöresurssien lisäämisen tarpeeseen vastaaminen, väestörakenteen ja sairauksien aiheuttamien tautitaakkojen hallitseminen sekä terveyden sosiaalisiin taustatekijöihin puuttuminen. Julkisen rahoituksen lisäämisen avulla voidaan osoittaa, miten BRICS-maiden terveysministeriöt voisivat nopeuttaa edistymistä kohti terveydenhuollon kokonaisvaltaista saatavuutta. Vaikka kaikki BRICS-maat ovat lisänneet resursseja terveydenhuoltoon, suurin lisäys on tapahtunut Kiinassa, mitä on todennäköisesti edistänyt Kiinan nopea talouskasvu. Toiseksi nopeimmin talouskasvunsa kasvattanut BRICS-maa Intia on kuitenkin parantanut vähiten terveydenhuollon julkista rahoitusta. Tuleva tutkimus, jossa selvitetään, miten eri tavoin terveydenhuoltoalaa priorisoidaan näissä maissa, voisi olla hyödyllistä. Samoin voitaisiin tutkia strategisten hankintojen roolia voimakkaan yksityisen sektorin kanssa tehtävässä yhteistyössä, liittovaltiorakenteiden vaikutusta ja perusterveydenhuoltoon tehtävien investointien vaikutuksia yleishyödyllisen terveydenhuollon perustana. Nämä kysymykset voisivat toimia perustana, jonka pohjalta BRICS-maat keskittyisivät jakamaan ideoita ja strategioita.

**Tulos**

Arvio edistymisestä kohti yleistä terveydenhuoltopalvelujen kattavuutta Brasiliassa, Venäjällä, Intiassa, Kiinassa ja Etelä-Afrikassa.

**Esimerkki 1.5970**

Tieto siitä, mitkä väestöryhmät ovat suurimmassa vaarassa saada vakavia seurauksia uudesta tartuntataudista, on ratkaisevan tärkeää, kun päätetään resurssien optimaalisesta kohdentamisesta tautipesäkkeen torjunnan aikana. Kuolleisuusaste (case fatality ratio, CFR) on niiden tapausten osuus, jotka kuolevat sairastuttuaan tautiin. Suhteellinen CFR on kerroin, jonka verran kuolemantapausten määrä yhdessä ryhmässä on suurempi tai pienempi kuin toisessa ryhmässä. Puutteellinen raportointi tartunnan saaneiden, sekä toipuneiden että kuolleiden henkilöiden määrästä voi johtaa harhaanjohtaviin arvioihin CFR:stä. Määrittelemme ehdot, joiden mukaisesti CFR ja suhteellinen CFR ovat tunnistettavissa. Lisäksi ehdotamme suhteelliselle CFR:lle estimaattoria, joka kontrolloi ajassa vaihtelevia raportointimääriä. Yleistämme menetelmämme ottamaan huomioon tartunnan ja kuoleman välillä kuluneen ajan. Uuden menetelmän demonstroimiseksi käytämme vuoden 1918 influenssapandemiaa koskevia tietoja Marylandin piirikuntien välisten suhteellisten CFR-arvojen arvioimiseksi. Simulaatiotutkimuksessa arvioidaan menetelmien suorituskykyä taudinpurkausskenaarioissa. R-ohjelmistopaketin avulla tässä esitetyt menetelmät ja tiedot ovat vapaasti käytettävissä. Työssämme tuodaan esiin rajoituksia ja haasteita, jotka liittyvät absoluuttisten ja suhteellisten CFR-arvojen arviointiin käytännössä. Tietyissä tilanteissa tässä esitetyt menetelmät voivat kuitenkin auttaa tunnistamaan haavoittuvia väestöryhmiä varhaisessa vaiheessa uuden patogeenin, kuten influenssapandemian, puhkeamisen yhteydessä.

**Tulos**

Absoluuttisten ja suhteellisten kuolemantapaussuhteiden arviointi tartuntatautien seurantatietojen perusteella HHS Public Access (julkinen saatavuus)

**Esimerkki 1.5971**

Nopea diagnostiikka, rokotteet ja terapiat ovat tärkeitä toimenpiteitä vuoden 2019 uuden koronaviruksen (2019-nCoV) taudinpurkauksen hallinnassa. On ajankohtaista tarkastella järjestelmällisesti näiden toimenpiteiden, myös Lähi-idän hengitystieoireyhtymä-koronaviruksen (MERS-CoV) ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS)-koronaviruksen, potentiaalia, jotta voidaan ohjata poliittisia päättäjiä maailmanlaajuisesti tutkimus- ja kehittämisresurssien priorisoinnissa. Julkaistujen tutkimusten löytämiseksi tehtiin järjestelmällinen haku kolmesta tärkeimmästä sähköisestä tietokannasta (PubMed, Embase ja Cochrane Library) PRISMA-ohjeiden (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) mukaisesti. Lisäksi käytettiin täydentäviä strategioita Google-hakujen ja henkilökohtaisten yhteydenottojen avulla. Yhteensä 27 tutkimusta täytti tarkastelukriteerit. On julkaistu useita laboratorioprotokollia epäiltyjen 2019-nCoV-tapausten vahvistamiseksi reaaliaikaisen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktion (RT-PCR) avulla. Pekingin genomi-instituutin kehittämä kaupallinen RT-PCR-pakkaus on tällä hetkellä laajalti käytössä Kiinassa ja todennäköisesti myös Aasiassa. Serologisia testejä ja hoitopaikkatestejä ei kuitenkaan ole vielä kehitetty, mutta ne ovat todennäköisesti tulossa lähitulevaisuudessa. Useita rokotekandidaatteja on valmisteilla. Todennäköisesti varhaisin vaiheen 1 rokotetutkimus on synteettiseen DNA:han perustuva rokotekandidaatti. Useilla uusilla yhdisteillä sekä muihin sairauksiin lisensoiduilla terapeuttisilla aineilla näyttää olevan in vitro -tehoa 2019-nCoV:tä vastaan. Joitakin niistä testataan parhaillaan kliinisissä tutkimuksissa MERS-CoV:tä ja SARS-CoV:tä vastaan, ja toiset on listattu kliinisiä tutkimuksia varten 2019-nCoV:tä vastaan. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole olemassa tehokkaita spesifisiä viruslääkkeitä tai lääkeyhdistelmiä, joita korkeatasoiset todisteet tukisivat.

**Tulos**

Potentiaaliset nopeat diagnostiikka-, rokote- ja terapiatuotteet vuonna 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): KoNCoV: Systemaattinen katsaus

**Esimerkki 1.5972**

Drug Design, Development and Therapy Dovepress submit your manuscript | www.dovepress.com Dovepress 2255 O r i g i n a l r e s e a r c h a avoin pääsy tieteelliseen ja lääketieteelliseen tutkimukseen Open access Full Text article http://dx. Tiatsolidiinidioni-luokan peroksisomi proliferaattori-aktivoituneen reseptorin gamma (PPARγ) agonistien kliinistä käyttöä diabeteslääkkeinä on rajoitettu haittavaikutusten, kuten turvotuksen, painonnousun ja sydämen vajaatoiminnan, vuoksi. PPARγ:n yksittäinen ja selektiivinen agonismi on näiden haittavaikutusten pääasiallinen syy. Monikohdistettujen PPARα/γ/δ-pan-agonistien kehittäminen on ajankohtainen aihe diabeteslääkkeiden tutkimuksessa. PPARα/γ/δ-paniagonistien tunnistamiseksi luotiin yhdystietokanta rosiglitatsonin ydinhyppäämällä, joka sitten telakoitiin PPARα/γ/δ:n aktiiviseen kohtaan, jotta voitiin seuloa joukko yhdiste-ehdokkaita, joilla oli korkeampi telakointipistemäärä ja parempi vuorovaikutus aktiivisen kohdan kanssa. Lisäksi tehtiin imeytymisen, jakautumisen, aineenvaihdunnan, erittymisen ja toksisuuden ennuste, jonka tuloksena saatiin kahdeksan yhdistettä. Edustavan Cpd#1:n molekyylidynamiikkasimulaatio osoitti PPAR-reseptorille edullisemman sitoutumiskonformaation kuin alkuperäinen ligandi. Cpd#1 voisi toimia PPARα/γ/δ-pana-agonistina uusien diabeteslääkkeiden tutkimuksessa.

**Tulos**

Uusien monikohdistettujen PPARα/γ/δ-panagonistien tunnistaminen rosiglitatsonin ydinhyppelyllä

**Esimerkki 1.5973**

Terapeuttisten oligonukleotidien imeytyminen soluihin ja sen jälkeinen kulkeutuminen solunsisäisesti niiden kohdekohtiin on suurin tekninen este näiden potentiaalisten lääkkeiden biologisen tehokkuuden kannalta. Tämän vuoksi laboratoriot ympäri maailmaa keskittyvät sopivien jakelujärjestelmien kehittämiseen. Erilaisista saatavilla olevista ei-virusmaisista järjestelmistä, kuten kationisista polymeereistä, kationisista liposomeista ja polymeerisistä nanohiukkasista, solun läpäisevät peptidit (CPP) ovat houkutteleva konsepti, jonka avulla voidaan kiertää näiden varattujen makromolekyylien heikon kalvonläpäisevyyden ongelma. Nukleiinihappojen kulkeutumisen suurin este in vitro ei useimmissa tapauksissa ole niiden imeytyminen sinänsä, mutta on yhä ilmeisempää, että solunsisäinen kulkeutuminen on pullonkaula. Näin ollen tietyn toimitusjärjestelmän optimoimiseksi tarvitaan rinnakkaisanalyysi sisäistetyn nukleiinihappolastin ja vastaavan biologisen vaikutuksen välillä, jotta voidaan määrittää yleinen tehokkuus. Tässä katsauksessa keskitymme siRNA:iden ja steriilien esto-oligonukleotidien peptidivälitteiseen toimitukseen ja käsittelemme erilaisia menetelmiä, joilla voidaan arvioida kvantitatiivisesti omaksutun lastin määrää ja korreloida näitä lukuja biologisten vaikutusten kanssa käyttämällä helposti käsiteltäviä raportointijärjestelmiä. Muiden kuin virusperäisten nukleiinihappojen toimitusjärjestelmien nykyisten rajoitusten havainnollistamiseksi esitämme esimerkkinä omat tietomme ja keskustelemme vaihtoehdoista, joilla voidaan tehostaa solukompartimentteihin vangittujen molekyylien kulkeutumista.

**Tulos**

Oligonukleotidipohjaisten terapeuttisten aineiden peptidivälitteinen soluvälitteinen toimitus in vitro: Kokonaisvaikutuksen kvantitatiivinen arviointi helppokäyttöisten raportointijärjestelmien avulla.

**Esimerkki 1.5974**

Wisconsinin kansanterveysosastolle ilmoitettiin 25. maaliskuuta 2015 mahdollisesta hengitystieoireyhtymävirusinfektion (RSV) puhkeamisesta vastasyntyneiden tehohoitoyksikössä sairaalahoidossa olleiden imeväisten keskuudessa. Indeksipotilaalla (vastasyntynyt A), joka oli 3 päivän ikäinen, oli 23. maaliskuuta syöttöintoleranssi ja apnea. Vastasyntyneeltä A:lta kerätty nenänielun pyyhkäisynäyte testattiin yhden valmistajan nopealla RSV-antigeenin havaitsemistestillä (RRADT) sairaalan laboratoriossa; tulos oli positiivinen. Seuraavana päivänä, koska oltiin huolissaan RSV-infektion laajemmasta leviämisestä, RRADT-testillä testattiin nenänielun pyyhkäisynäytteet vastasyntyneestä B:stä, joka oli 1 kuukauden ikäinen ja joka oli asunut vastasyntyneiden vastasyntyneiden teho-osastolla eri huoneessa ja jonka hapentarve oli lisääntynyt, hänellä oli ollut apnea ja hän oli syönyt huonosti sinä päivänä, sekä kahdesta oireettomasta vastasyntyneestä, jotka olivat sairaalahoidossa samassa huoneessa vastasyntyneen A:n kanssa; kaikki kolme tulosta olivat positiivisia. Myöhemmin samana päivänä lopuilta 16:lta oireettomalta vastasyntyneiden teho-osaston potilaalta otetut nenänielun pyyhkäisynäytteet testattiin käyttäen samaa RRADT-menetelmää; seitsemän testiä oli positiivisia, eli yhteensä 11 positiivista testiä. Kaikki 20 RRADT-testiä tehtiin sairaalan laboratoriossa. Maaliskuun 25. päivänä samat 20 nenänielunäytettä lähetettiin Wisconsinin osavaltion hygienialaboratorioon varmistustestejä varten käyttäen multiplex-hengitystieviruksen reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiopaneelia (PCR) (eSensor, GenMark Diagnostics, Inc.), joka kohdistuu 18 virukseen, mukaan lukien RSV:n alaryhmät A ja B. Kuusitoista nenänielunäytettä oli negatiivisia kaikkien 18 viruskohteen osalta; kolme oli positiivisia RSV-A:n osalta, mukaan lukien vastasyntyneiden A ja B näytteet ja yhden oireettoman vastasyntyneen näytteet, jonka RRADT-tulos oli positiivinen. Yhden muun oireettoman vastasyntyneen, jonka RRADT-testitulos oli positiivinen, nenänielun pyyhkäisynäyte oli positiivinen ihmisen koronavirukselle 229E PCR:llä. Kaikki nenänielunäytteiden PCR-tulokset vahvistettiin CDC:ssä. Näin ollen 17 näytteestä, jotka olivat RSV-negatiivisia PCR:llä, kahdeksan oli positiivisia RRADT:llä, joten väärien positiivisten näytteiden osuus oli 47 prosenttia. RRADT:n herkkyys (positiivisen testin saaneiden tautia sairastavien henkilöiden prosenttiosuus) ja spesifisyys (negatiivisen testin saaneiden tautia sairastamattomien henkilöiden prosenttiosuus) RSV:n havaitsemisessa ovat testin ominaisuuksia. Testituloksen tulkinta riippuu kuitenkin positiivisesta ennakoivasta arvosta (PPV) (eli RSV-infektion saaneiden testipositiivisten potilaiden osuudesta), johon vaikuttaa RSV-infektion esiintyvyys. Tutkimukset imeväisillä ja pikkulapsilla, joiden oireet sopivat hengitystiesairauteen RSV:n huippusesongin aikana (tammikuun lopusta maaliskuuhun), osoittivat RRADT:n herkkyys-, spesifisyys- ja PPV-arvojen olevan 80-85 %, 96-100 % ja 85-100 % (1-3) . Testin raportoitu PPV ei kuitenkaan välttämättä ole sovellettavissa, jos testattava potilas ei ole samanlainen kuin PPV:n määrittämiseksi arvioitu populaatio; tässä tapauksessa oireileville pikkulapsille käytetyn testin PPV ei välttämättä päde oireettomiin pikkulapsiin, vaikka molemmat testattaisiin RSV:n huippusesongin aikana. Muita mahdollisia syitä väärien positiivisten tulosten suureen määrään ovat saastuneet viruksen kuljetusalustat tai vastasyntyneiden nenäonteloon annetut paikallisesti käytettävät valmisteet, kuten pehmentävät aineet. Kaikista imeväisten nenänielunäytteistä otetut näytteet toimitettiin RRADT-testin valmistajalle ilman henkilökohtaisia tunnistetietoja validointia ja todentamista varten; valmistaja suoritti näiden näytteiden testauksen, ja sairaalalaboratorion RRADT-tulokset toistettiin. Tutkimuksen päätteeksi Wisconsinin kansanterveysosasto suositteli laitokselle, että RRADT:tä käytettäisiin vain oireisten vastasyntyneiden testaamiseen valmistajan ohjeiden mukaisesti. Lisäksi osasto suositteli, että kaikki positiiviset RRADT-tulokset vahvistettaisiin reaaliaikaisella PCR:llä, jolla osoitettaisiin RSV A ja B. Diagnoositestit, jotka on tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joilla on tyypillinen kliininen sairaus, saattavat tuottaa harhaanjohtavia tuloksia, jos niitä käytetään muuhun tarkoitukseen, kuten oireettomien potilaiden seulontaan.

**Tulos**

Morbidity and Mortality Weekly Report (viikoittainen raportti sairastavuudesta ja kuolleisuudesta) Hengitystieoireyhtymäviruksen antigeenin nopean havaitsemistestin käyttö ja tulkinta vastasyntyneiden teho-osastolla sairaalahoitoa saavien imeväisten keskuudessa -Wisconsin, maaliskuu 2015.

**Esimerkki 1.5975**

Työn tarkoitus Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) ei-rakenteellinen proteiini 4 (Nsp4) toimii 3C:n kaltaisena proteinaasina (3CLpro), ja sillä on keskeinen rooli geenien ilmentymisessä ja replikaatiossa. Olemme tutkineet PRRSV:n 3CLpro:n biokemiallisia ominaisuuksia ja tunnistaneet sen katalyyttiseen aktiivisuuteen osallistuvat aminohappojäännökset PRRSV:n vastaisten strategioiden kehittämiseksi. Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) 3C:n kaltainen proteinaasi (3CLpro) ekspressoitiin Escherichia coli -bakteerissa ja karakterisoitiin. Proteolyyttisen aktiivisuuden optimaalinen lämpötila oli 8 °C ja pH 7,5. Na ? (1000 mM) ja K ? (500 mM) eivät estäneet sen aktiivisuutta, mutta Cu 2? , Zn 2? , PMSF ja EDTA olivat merkittävästi inhiboivia. His 39-, Asp 64- ja Ser 118 -jäännökset tunnistettiin PRRSV 3CLpro:n katalyyttisen triadin muodostaviksi useilla paikkaohjatuilla mutageenianalyyseillä. Avainsanat 3C-kaltainen proteinaasi Á Nsp4 Á Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus Á Porcine reproductive and respiratory syndrome virus

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen 3C-kaltaisen proteinaasin katalyyttisen keskuksen muodostavien aminohappojen biokemiallisten ominaisuuksien karakterisointi ja identifiointi

**Esimerkki 1.5976**

Tehoeläintuotannon lisääntyessä tarvitaan kohtuuhintaisia käsittelytekniikoita, joiden avulla voidaan hallita suuria lantamääriä. Lähestymistapamme on ollut kehittää tehokas nesteen ja kiinteän aineen erotusmoduuli polymeeriteknologiaa käyttäen ja integroida tämä erotusmoduuli sekä erotetun nesteen että kiinteän aineen käsittelytekniikan järjestelmiin. Kuvaamme edistystä, jota on saavutettu hallintatekniikoissa ja uusissa teknologisissa vaihtoehdoissa lannan käsittelyssä ja lisäarvoa tuottavien sivutuotteiden tuottamisessa SELCO-Ecopurin â -erotustekniikan pohjalta, sekä kokemuksia, joita on saatu viiden viime vuoden aikana 12 kotieläintilalla Espanjassa, Italiassa ja Yhdysvalloissa. Kiintoaineen korkea talteenotto (> 90 %) tekee nesteen pitkälle kehitetystä puhdistuksesta taloudellisemman vaihtoehdon. Neste voidaan käsitellä edelleen N:n ja P:n vähentämiseksi ja tuottaa jätevesiä, joissa ei käytännössä ole näitä ravinteita. Kiintoainepitoisuus vaikutti metaanin ja energian tuotantoon; anaerobinen prosessi optimoitiin, kun polymeerin käyttömäärä oli 120 ppm erottelun aikana ja kiintoainepitoisuus 13 %.

**Tulos**

SELCO-Ecopurin â sikojen lietelannan käsittelyjärjestelmä

**Esimerkki 1.5977**

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. cytochromes P450 isoenzymes. Med Hypotheses 2005;64:802-5. [3] Wiseman A, Goldfarb PS. Oksaliplatiini ja suolistosyövän kohdennettu lisäkemoterapia DNA:n sitoutumisen kautta: ROS:n kausaalinen osallistuminen. J Appl Therapeut Res 2005;5:24-31.

**Tulos**

SARS-potilaiden seerumissa ei ole anti-ACTH-autovasta-aineita.

**Esimerkki 1.5978**

Nodin kaltainen reseptoriperheen pyriinidomeenia sisältävä 3 (NLRP3) säätelee proinflammatoristen sytokiinien interleukiini 1 beeta (IL-1β) ja IL-18 eritystä. Osoitimme aiemmin, että influenssaviruksen M2- tai enkefalomyokardiittiviruksen (EMCV) 2B-proteiinit stimuloivat IL-1β:n eritystä NLRP3-inflammasomin aktivoinnin jälkeen. Mekanismia, jolla vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV) aktivoi NLRP3-inflammasomin, ei kuitenkaan vielä tunneta. Tässä esitämme suoraa näyttöä siitä, että SARS-CoV 3a -proteiini aktivoi NLRP3-inflammasomia lipopolysakkaridilla viritetyissä makrofageissa. SARS-CoV 3a riitti aiheuttamaan NLRP3-inflammasomin aktivoitumisen. 3a-proteiinin ionikanava-aktiivisuus oli välttämätön 3a-välitteiselle IL-1β-erittymiselle. Kun solut, jotka eivät olleet infektoituneet tai jotka oli infektoitu ionikanava-aktiivisuudeltaan puutteellista 3a-proteiinia ilmentävällä lentoviruksella, ilmentivät NLRP3:a tasaisesti koko sytoplasmassa, NLRP3 jakautui uudelleen perinukleaariseen tilaan soluissa, jotka oli infektoitu 3a-proteiinia ilmentävällä lentoviruksella. K+ -ulkoistus ja mitokondriaaliset reaktiiviset happilajit olivat tärkeitä SARS-CoV 3a:n aiheuttaman NLRP3-inflammasomin aktivoitumisen kannalta. Nämä tulokset korostavat viroporiinien, transmembraanisia huokosia muodostavien virusproteiinien, merkitystä viruksen aiheuttamassa NLRP3-inflammasomin aktivaatiossa.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen viroporiini 3a aktivoi NLRP3-inflammasomia.

**Esimerkki 1.5979**

Ilmansaasteiden ja paikallisesti pääkonttoriaan pitävien yritysten osakkeiden hinnoittelun välistä suhdetta tutkitaan käyttäen yritystason tietoja Kiinasta. Vakavat ilmansaasteet johtavat alhaisiin tuottoihin, liikevaihtoon, volatiliteettiin ja suureen epälikviditeettiin, mikä johtuu pääasiassa kotimaan suuntautumisesta. Tulokset pysyvät vakaina useiden tarkistusten jälkeen. Ilmansaasteiden ja paikallisten yritysten tuloksen välinen yhteys on merkityksetön, mikä viittaa siihen, että ilmansaasteiden vaikutukset johtuvat pikemminkin sijoittajien mielialahäiriöistä kuin taloudellisista vaikutuksista. Osakkeiden tuottojen herkkyys ilmansaasteille on huomattavan suuri voimakkaasti kasvavilla osakkeilla, vaikeuksissa olevilla osakkeilla ja osakkeilla, joiden volatiliteetti on suuri.

**Tulos**

Ilmansaasteet, osakkeiden tuotot ja kaupankäynti Kiinassa ☆

**Esimerkki 1.5980**

SARS-CoV-2 on uusi SARS-koronavirus. Tartunnan saaneen potilaan vasta-ainevaste on edelleen suurelta osin tuntematon, eikä vasta-ainetestauksen kliinistä arvoa ole täysin osoitettu. Tutkimukseen osallistui yhteensä 173 potilasta, joilla oli vahvistettu SARS-CoV-2-infektio. Heidän sairaalahoidon aikana kerätyistä sarjaplasmanäytteistään (n = 535) testattiin kokonaisvasta-aineet (Ab), IgM ja IgG SARS-CoV-2:ta vastaan immunomäärityksillä. Vasta-aineiden dynamiikkaa analysoitiin taudin etenemisen ja vakavuuden myötä. 173 potilaan keskuudessa Ab:n, IgM:n ja IgG:n serokonversioaste oli 93,1 % (161/173), 82,7 % (143/173) ja 64,7 % (112/173). Kaksitoista potilasta, jotka eivät olleet serokonvertoituneet, olivat niitä, joilta kerättiin verinäytteitä vain sairauden alkuvaiheessa. Serokonversio ilmeni peräkkäin Ab:n, IgM:n ja sitten IgG:n osalta, ja sen mediaaniaika oli 11, 12 ja 14 päivää. Vasta-aineiden esiintyvyys oli < 40 %:lla potilaista sairauden ensimmäisten 7 päivän aikana ja nousi sitten nopeasti 100,0 %:iin Ab:n, 94,3 %:iin IgM:n ja 79,8 %:iin IgG:n osalta 15. päivän jälkeen taudin puhkeamisesta. Sitä vastoin RNA:n positiivinen osuus laski 66,7 prosentista (58/87) ennen 7. päivää kerätyissä näytteissä 45,5 prosenttiin (25/55) 15.-39. päivän aikana. RNA- ja vasta-ainemääritysten yhdistäminen paransi merkittävästi COVID-19-potilaiden patogeenisen diagnoosin herkkyyttä (p < 0,001), jopa varhaisessa vaiheessa 1 viikon kuluttua puhkeamisesta (p = 0,007). Lisäksi korkeampi Ab-titteri liittyi itsenäisesti huonompaan kliiniseen luokitukseen (p = 0,006). Vasta-aineiden osoittaminen tarjoaa elintärkeää kliinistä tietoa SARS-CoV-2-infektion kulun aikana. Tulokset antavat vahvaa empiiristä tukea serologisten testien rutiinikäytölle COVID-19-potilaiden diagnosoinnissa ja hoidossa.

**Tulos**

Otsikko: 2019 Lyhyt otsikko: SARS-CoV-2:n vasta-ainevasteet potilailla, joilla on uusi koronavirustauti: COVID-19-potilaiden vasta-ainevasteet Yhteenveto Taustaa

**Esimerkki 1.5981**

Tarttuva keuhkoputkentulehdus (IB) on erittäin tarttuva tauti, joka koskee pääasiassa kanojen ylähengitysteitä ja aiheuttaa merkittäviä taloudellisia tappioita siipikarjateollisuudelle maailmanlaajuisesti. Yksi suurimmista IB:hen liittyvistä huolenaiheista on uudenlaisten tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virustyyppien (IBV) ilmaantuminen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tunnistaa iranilaisista broilereista, joilla oli hengitystieoireita, eristetyt IBV:t. Kaksikymmentäviisi broileriparvea Ahwazin ympäristössä (Iranin lounaisosassa) tutkittiin IBV:n varalta. Näytteet, mukaan luettuina henkitorvi, keuhkot, maksa, munuaiset ja nielurisat, kerättiin sairastuneista linnuista, ja ne inokuloitiin kanan alkiomuniin. Kerätyille allantoisiin nesteisiin tehtiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-PCR) käyttäen alukkeita IBV:n spike 1 (S1) -geenin monistamiseksi. Neljän IBV-isolaatin RT-PCR-tuotteet sekvensoitiin. Tulokset osoittivat, että 25:stä tutkitusta parvesta, joilla oli hengitystiesairaus, 12 parvea (48,00 %) oli positiivisia IBV:n suhteen. Fylogeneettisessä analyysissä isolaattimme olivat läheistä sukua QX:n kaltaisille viruksille, kuten PCRLab/06/2012 (Iran), QX, HC9, HC10, CK/CH/GX/NN11-1, CK/CH/JS/YC11-1, CK/CH/JS/2010/13, CK/CH/JS/2011/2 (Kiina), QX/SGK-21, QX/SGK-11 (Irak), ja niiden nukleotidihomologia oli jopa 99,00 prosenttia. Tämä tutkimus osoittaa, että IBV:llä on merkitystä Lounais-Iranissa sijaitsevien broileriparvien hengitystiesairauksissa ja että on olemassa IBV:n muunnos, joka on erotettavissa muista iranilaisista muunnoksista.

**Tulos**

Ahvazissa, Lounais-Iranissa, sijaitsevista broilereista eristettyjen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusten molekyylitunnistus ja fylogeneettiset ominaisuudet piikkigeenin osittaisten sekvenssien perusteella.

**Esimerkki 1.5982**

Naudan virusripuliviruksen (BVDV) aiheuttamien luonnollisten tartuntojen seurauksia noin 60 lehmän lypsykarjassa tutkittiin kolmen vuoden ajan. Keinosiemennyksen tai luonnollisen siemennyksen jälkeen neljän kuukauden BVDV-tartuntariskin aikana tapahtuneiden 39 tiineyden tuloksena oli yhdeksän aborttia, yksi muumioitunut sikiö, yksi kuolleena syntynyt vasikka, kolme vasikkaa, jotka kuolivat viikon iässä, 12 vasikkaa, joilla oli pysyvästi BVDV-tartunta (11 urosta ja yksi naaras), ja 13 vasikkaa, joilla ei ollut BVDV-tartuntaa. Jälkikäteen tehdyt tutkimukset osoittivat, että vain kaksi 13 emästä (15,4 %), joiden vasikat eivät olleet PI-vasikoita, oli siemennetty kerran, mikä on huomattavasti (P<0,001 ) pienempi osuus kuin 192 muulla tiineydellä (66,7 %) kolmen vuoden aikana. Monisikiöisten lehmien (mutta ei hiehojen ) tiineyden kesto oli pidempi (P < 0,01 ) viidellä lehmällä, joilla oli PI-vasikoita (keskiarvo + SD 287,6 + 9,5 päivää) kuin 53 muulla tiineydellä 35 lehmällä (280,6 + 3,8 päivää). Viisi PI-vasikoiden 12 emästä ei ollut poistanut sikiökalvoja kahden päivän kuluessa poikimisesta, mikä on suurempi (P < 0,001) esiintyvyys kuin 198 muun poikimisen jälkeen havaitut seitsemän istukan jäämistapausta. Lisäksi vasikoiden suolitulehduksen ja/tai keuhkokuumeen hoidon riski oli 4,4-kertainen (P < 0,01 ) ja vasikoiden kuolleisuuden riski 6,0-kertainen BVDV:n käyttöönoton yhteydessä. PI-vasikoiden keskimääräinen sydämen ympärysmitta oli pienempi (P < 0,05) kuin muiden vasikoiden sekä 80 että 180 päivän iässä.

**Tulos**

Naudan virusripuliviruksen luonnollinen tartunta lypsykarjassa: Oireiden kirjo, mukaan lukien varhainen lisääntymishäiriö ja istukan jääminen istukkaan

**Esimerkki 1.5983**

Interferonit (IFN:t) ovat tärkeitä osia synnynnäisessä immuniteetissa, joka on ensimmäinen puolustuslinja, joka suojaa isäntää virusinfektioita vastaan. Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) aiheuttaa vakavia taloudellisia menetyksiä sikataloudelle siitä lähtien, kun se tunnistettiin ensimmäisen kerran 1990-luvun alussa. PRRSV vaikuttaa isännän IFN-tuotantoon ja IFN-aktivoituun signalointiin, mikä voi osaltaan vaikuttaa viiveisiin ja neutraloivien vasta-aineiden vähäiseen määrään sekä heikkoon soluvälitteiseen immuunivasteeseen tartunnan saaneilla sioilla. PRRSV koodaa useita proteiineja, jotka toimivat IFN-signaloinnin antagonisteina. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto PRRSV:n käyttämistä erilaisista strategioista, joilla se pyrkii estämään IFN:n tuotantoa ja estämään IFN:n aktivoimaa antiviraalista signalointia, sekä eri PRRSV-kantojen vaihtelevista häiriöistä IFN-välitteisessä immuunivasteessa. PRRSV:n ja isännän synnynnäisen immuunivasteen välisen vuorovaikutuksen perusteellinen ymmärtäminen helpottaa PRRSV:n patogeneesin selvittämistä ja paremman PRRS:n torjuntastrategian kehittämistä.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen aiheuttaman interferonivälitteisen immuunivasteen antagonismi

**Esimerkki 1.5984**

Vuoden 2020 alussa saimme tietoa Kiinassa esiintyvästä uudesta koronaviruksesta. 39 Nopeiden tutkimusten tuloksena saatiin luonnehdittua taudinaiheuttaja, joka näytti olevan lepakoissa yleisesti esiintyvän SARSin kaltaisen klusterin 40 jäsen. Maailmanlaajuisista ja paikallisista ponnisteluista huolimatta virus 41 pakeni terveydenhuollon toimenpiteitä ja levisi nopeasti Kiinassa ja myöhemmin maailmanlaajuisesti aiheuttaen virallisesti 42 pandemian ja maailmanlaajuisen kriisin maaliskuussa 2020. Tällä hetkellä laaditaan 43 erilaisia skenaarioita viruksen hillitsemiseksi, mutta suurimpana haasteena on edelleen uusien koronaviirilääkkeiden kehittäminen kaikille 44 erittäin patogeenisille koronaviruksille. Tässä kuvaamme aiemmin kehittämämme HTCC-yhdisteen (N-(2-hydroksipropyyli)-3-trimetyyliammonium 46 kitosaanikloridi) antiviraalista 45 aktiivisuutta, jota voidaan käyttää tällä hetkellä kiertävien 47 erittäin patogeenisten koronavirusten -SARS-CoV-2 ja MERS-CoV - potentiaalisena estäjänä. : bioRxiv preprint 65 ihmisen hengitysteiden keuhkosoluissa kaappaamalla angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n (ACE2) solun 66 sisään pääsemiseksi samalla tavoin kuin SARS-CoV ja HCoV-NL63. 67 MERS-CoV on sukua SARS-CoV-2:lle, mutta muodostaa yhdessä joidenkin lepakkovirusten kanssa 68 erillisen Merbecovirus-alasuvun. Lepakoiden uskotaan toimivan alkuperäisenä reservaattorina myös 69 tässä tapauksessa 10 , mutta väli-isännäksi tunnistettiin kamelit 11 . Virus ei koskaan täysin ylittänyt 70 lajirajaa, sillä ihmisestä ihmiseen tapahtuva tartunta on vähäistä, ja lähes kaikki tapaukset liittyvät 71 eläimestä ihmiseen tapahtuvaan tartuntaan. MERS-CoV:n sisääntuloreseptori on 72 dipeptidyylipeptidaasi 4 (DPP4) 12,13 . Ihmisillä MERS-CoV aiheuttaa hengitystiesairauden, johon liittyy 73 kirjoittaja/kirjoittaja. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

HTCC erittäin tehokkaana SARS-CoV-2:n ja MERS-CoV 2 3:n polymeerisenä inhibiittorina.

**Esimerkki 1.5985**

Kuumeisen matkustajan arviointi päivystyspoliklinikalla asettaa päivystyslääkärin eteen ainutlaatuiset ja usein haastavat olosuhteet. Sen lisäksi, että lääkärin on arvioitava ja hoidettava tavanomaisia yhteisöstä peräisin olevia infektioita, hänen on oltava valmis diagnosoimaan ja hoitamaan monia harvinaisia ja mahdollisesti hengenvaarallisia taudinaiheuttajia. Nämä taudit vaihtelevat laajalle levinneistä trooppisista taudeista, kuten malariasta, eksoottisiin ja tappaviin virusperäisiin verenvuotokuumeisiin. Harkittu lähestymistapa, jota ohjaa maantieteellinen sairastavuus, tarjoaa luotettavan menetelmän, jolla voidaan määrittää paluumuuttajan kuumeen todennäköisimmät lähteet, sekä kohdennetun diagnoosi- ja hoitostrategian.

**Tulos**

Kuumeisen matkustajan arviointi päivystysosastolla

**Esimerkki 1.5986**

Lehmärokkovirus (CPXV) on maailmanlaajuinen terveysuhka. Proteasomi on välttämätön rokkoviruksen replikaatiolle, minkä vuoksi ubikitiini-proteasomijärjestelmän kanssa vuorovaikutuksessa olevat viruksen osat ovat houkuttelevia viruksenvastaisia kohteita. Osoitamme, että proteasomin esto heikentää CPXV:n replikaatiota estämällä päällysteen irtoamisen, mikä viittaa siihen, että päällysteen irtoaminen tapahtuu viruksen ydinproteiinien proteasomaalisen hajoamisen välityksellä. Vaikka orthopoksiviruksen hiukkaset sisältävät huomattavia määriä ubikitiinia, erilliset modifikaatiokohdat ovat suurelta osin tuntemattomia. Siksi analysoimme ensimmäistä kertaa globaalisti ubikitinaatiokohtia CPXV:n kypsissä virioniproteiineissa LC-MS/MS:n avulla. Viidestä CPXV-kannasta tunnistettiin 137 konservoitunutta kohdetta 54 virusproteiinissa, mikä paljasti rakenteellisten ydinproteiinien laajan ubikitinaation. Koska virionit sisälsivät pääasiassa K48-sidoksissa olevaa polyubikitiiniä, oletimme, että ydinproteiinit muokkautuvat vastaavasti. Kvantitatiivinen analyysi ubikitinoiduista CPXV-proteiineista infektion alkuvaiheessa osoitti kuitenkin, että ydinproteiineja ei ole hajotettu proteasomaalisesti. Sen sijaan tietomme viittaavat siihen, että hiljattain ehdotettu proteasomaalinen säätely E5-päällystystekijän E5:n osalta on edellytys päällystämättömyydelle. Tämä tutkimus laajentaa käsitystämme rokkovirusten päällystämättömyydestä ja selventää lukuisia uusia ubikitinaatiokohtia rokkoviruksen proteiineissa, ja se vahvistaa ubikitiinin suuren biologisen merkityksen rokkovirusinfektiossa. Useimpien virusperheiden 1 jäsenet hyödyntävät ubikitiini-proteasomijärjestelmää (UPS), ja se on välttämätön eri virusperheiden, kuten Pox-2-4-, Reo-5- ja Coronaviridae-heimon 6, replikaatiolle. Poxviridae-heimon jäsenenä Orthopoxvirus-suku (OPV) käsittää monimutkaisia kuorellisia DNA-viruksia, joihin kuuluvat isorokkoa aiheuttava Variola-virus (VARV), isorokon hävittämiseen käytetty Vaccinia-virus (VACV) 7 ja useat eläimistä peräisin olevat virukset, joilla on zoonoosipotentiaalia, kuten lehmänrokko-virus (CPXV) 8-10 . VARV on aiheuttanut satojen miljoonien ihmisten kuoleman, ja se on OPV:n tunnetuin jäsen. Vaikka VARV hävitettiin vuonna 1979, se on edelleen maailmanlaajuinen terveysuhka, koska se voi vapautua bioterroristihyökkäyksen yhteydessä ja koska VARV:n kaltaisia viruksia voi syntyä kiertävistä OPV:istä luonnollisen evoluution kautta 11 . CPXV soveltuu hyvin täyttämään VARV:n hävittämisen myötä syntyneen markkinaraon, koska sillä on suurin OPV-genomi, joka sisältää kaikkien VARV-geenien homologiset avoimet lukukehykset. CPXV:n aiheuttamien zoonoositartuntojen määrä Euroopassa on tällä hetkellä kasvussa, mikä osoittaa, että viruksen biologiaa ja erityisesti sen vuorovaikutusta isäntäsolun kanssa on ymmärrettävä kattavasti 12,13 .

**Tulos**

Maailmanlaajuinen ubikitinaatioanalyysi paljastaa lehmänrokko-viruksen proteiinien laajamittaisen modifioinnin ja proteasomaalisen hajoamisen, mutta viruksen ytimien säilymisen.

**Esimerkki 1.5987**

Yhteistoiminnallisilla vuorovaikutuksilla on keskeinen rooli proteiinien toimintojen säätelyssä. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että ionikanavien kaltaisissa monipaikkaisissa järjestelmissä Hillin formalismin soveltaminen voi vaatia erilaisten kokeiden yhdistelmää, johon voi sisältyä jopa kohdekohtaista mutageneesiä, jotta voidaan tunnistaa yhteistoiminnan eri lähteet ja erottaa aito ja näennäinen yhteistoiminta toisistaan. Keskustelemme vaikutuksista kanavan toimintaan bakteeriporiineissa PorA (N. meningitidis) ja OmpF (E. coli ) sekä viroporiini SARS-CoV E.

**Tulos**

EUROPEAN PHYSICAL JOURNAL E Kalvoproteiinikanavan pH:n titrauskohtien erilaisista yhteistoiminnan lähteistä

**Esimerkki 1.5988**

Anti-inflammatorinen pääsäätelyaine IL-10 on kriittinen tekijä, joka suojaa isäntää kudosvaurioilta immuunivasteen akuutin vaiheen aikana. Virukset voivat kaapata tämän T-solujen homeostaasin kannalta keskeisen säätelymekanismin kiertääkseen immuniteetin. Lähes kaikki immuunisolut voivat tuottaa IL-10:tä, ja se voi myös muokata näiden solujen toimintaa. Tämän monitoimisen sytokiinin vaikutusten ymmärtäminen on siksi monimutkainen tehtävä. Tässä katsauksessa käsittelemme IL-10:n tuotantoa ohjaavia tekijöitä ja sytokiinin solulähteitä virusten vastaisissa immuunivasteissa. Keskitymme erityisesti IL-10:n säätelymekanismeihin, jotka vaikuttavat antiviraalisiin immuunivasteisiin, ja siihen, miten virukset voivat käyttää tätä keskeistä säätelyreittiä immuniteetin kiertämiseen ja kroonisten/latenttien infektioiden luomiseen.

**Tulos**

IL-10: monitoiminen sytokiini virusinfektioissa

**Esimerkki 1.5989**

Kohokohdat d ITZ, sieni- ja syöpälääke, on laajakirjoinen enteroviruksen estäjä d OSBP ja ORP4 on tunnistettu ITZ:n uusiksi kohdelääkkeiksi d ITZ sitoutuu OSBP:hen ja estää OSBP:n välittämää lipidinvaihtoa membraanikontaktipaikoissa d ITZ estää myös hepatiitti C -viruksen replikaatiota TIIVISTELMÄ Itrakonatsoli (itrakonatsoli, ITZ) on hyvin tunnettu sienilääke, jolla on myös syöpälääkkeen vastaisia vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa tunnistimme ITZ:n enterovirusten (esim. poliovirus, coxsackievirus, enterovirus-71, rinovirus) laajakirjoiseksi estäjäksi. Osoitamme, että ITZ estää viruksen RNA:n replikaatiota kohdistamalla sen oksysterolia sitovaan proteiiniin (OSBP) ja OSBP:hen liittyvään proteiiniin 4 (ORP4). Johdonmukaisesti OSW-1, spesifinen OSBP/ORP4-antagonisti, estää myös enteroviruksen replikaatiota. OSBP:n alentaminen estää viruksen replikaatiota, kun taas OSBP:n tai ORP4:n yliekspressio kumoaa ITZ:n ja OSW-1:n antiviraaliset vaikutukset. ITZ sitoo OSBP:tä ja estää sen toimintaa eli kolesterolin ja fosfatidyyliinositoli-4-fosfaatin siirtämistä kalvojen välillä, mikä todennäköisesti häiritsee viruksen aiheuttamia kalvomuutoksia, jotka ovat välttämättömiä viruksen replikaatioorganellien muodostumiselle. ITZ estää myös hepatiitti C -viruksen replikaatiota, joka myös perustuu OSBP:hen. Yhdessä nämä tiedot osoittavat OSBP/ORP4:n olevan ITZ:n molekyylikohteita ja viittaavat OSBP/ORP4-välitteisen lipidinvaihdon keskeiseen rooliin viruksen replikaatiossa, johon viruslääkkeet voivat kohdistua.

**Tulos**

Itrakonatsoli estää enteroviruksen replikaatiota kohdentamalla oksysterolia sitovaa proteiinia

**Esimerkki 1.5990**

Elintarvikkeiden ja veden välityksellä tarttuvat virusinfektiot ovat yhä useammin ihmisten sairauksien aiheuttajia. Tämä lisääntyminen selittyy osittain elintarvikkeiden jalostuksessa ja kulutustottumuksissa tapahtuneilla muutoksilla, jotka johtavat siihen, että riskialttiita elintarvikkeita on saatavilla kaikkialla maailmassa. Tämän seurauksena laajoja taudinpurkauksia voi esiintyä yksittäisen elintarvikkeen käsittelijän tai yksittäisen lähteen aiheuttaman elintarvikkeiden saastumisen vuoksi. Vaikka on olemassa lukuisia ulosteperäisesti leviäviä viruksia, useimmissa elintarvikkeiden välityksellä tapahtuvaa tartuntaa koskevissa raporteissa kuvataan Norwalkin kaltaisten kalikivirusten (NLV) ja hepatiitti A -viruksen (HAV) aiheuttamia infektioita, mikä viittaa siihen, että näihin viruksiin liittyy suurin elintarvikkeiden välityksellä tapahtuvan tartunnan riski. NLV ja HAV voivat tarttua ihmisestä toiseen tai epäsuorasti virusta sisältävien ulosteiden tai oksennuksen saastuttaman ruoan, veden tai elimistön välityksellä. Ihmiset voivat saada tartunnan ilman oireita. NLV-taudin ja^ vähäisemmässä määrin^ A-hepatiitin sekundaaritapausten suuri esiintymistiheys elintarvikevälitteisen taudinpurkauksen jälkeen johtaa ongelman voimistumiseen. Sairastumisriski on suurin vanhuksilla, ja siksi se todennäköisesti lisääntyy väestön ikääntyessä. HAV:n osalta tautitaakka voi lisääntyä hygieniavalvontatoimenpiteiden jälkeen, koska luonnostaan immuuni väestö vähenee ja riskiväestö samanaikaisesti kasvaa. NLV:n ja HAV:n tutkimuksen viimeaikaiset edistysaskeleet ovat johtaneet sellaisten molekyylimenetelmien kehittämiseen, joita voidaan käyttää viruskantojen molekyylijäljittämiseen. Näitä menetelmiä voidaan käyttää ja niitä on käytetty yhteisten tautipesäkkeiden havaitsemiseen. Vaikka perinteisesti tietyt elintarvikkeet ovat olleet osallisina virusepidemioissa, on selvää, että lähes mikä tahansa elintarvike voi olla osallisena, jos tartunnan saanut henkilö on käsitellyt sitä. Muiden elintarvikkeiden kuin äyriäisten virusten havaitsemiseksi ei ole vakiintuneita menetelmiä. Erityisesti näitä viruksia koskevista desinfiointi- ja ehkäisytoimenpiteistä on saatavilla vain vähän tietoa. Asiaa käsitteleviä tutkimuksia vaikeuttaa viljelyjärjestelmien puute. Koska nykyisin käytettävissä olevissa rutiiniseurantajärjestelmissä keskitytään yksinomaan bakteeripatogeeneihin, olisi pyrittävä yhdistämään epidemiologiset ja virologiset tiedot elintarvikkeista peräisin olevien virusten yhdistettyä laboratoriopohjaista nopeaa havaitsemisjärjestelmää varten. Paremmalla seurannalla, mukaan lukien tyypitystiedot, elintarvikevälitteisten infektioiden puhkeamisista voitaisiin ilmoittaa nopeammin, jotta estettäisiin niiden leviäminen edelleen. ß

**Tulos**

Elintarvikevirukset 1

**Esimerkki 1.5991**

Olimme aiemmin esittäneet hypoteesin, joka selittää immunologisen muistin säilymisen mekanismin, joka perustuu idioottityyppisen verkon toimintaan antigeenin puuttuessa kokonaan. Kokeellisesti todistettiin, että muistia ylläpidetään antigeenin sisäistä kuvaa kantavan anti-idotyyppisen vasta-aineen (Ab 2 ) avulla. Tässä työssä kuvaamme tällaisen muistin ylläpitämisen rakenteellista perustaa molekyylimallinnuksen ja rakenneanalyysitutkimusten avulla. Ab 2:lle luotiin kolmiulotteinen malli, ja Rinderpest-viruksen hemagglutiniiniproteiini H:n antigeenikohdan rakenne mallinnettiin käyttäen tuhkarokkoviruksen hemagglutiniiniproteiinin rakennemallia. Tuloksemme osoittavat, että suuri osa Ab 2:n CDR-alueet sisältävästä raskaasta ketjusta muistuttaa hemagglutiniinin aluetta, jossa epitooppialueet sijaitsevat. Samankaltaisuus osoittaa, että Ab 2:ssa muodostuu H-antigeenin sisäinen kuva, mikä tarjoaa rakenteellisen perustan aiemmin osoitetulle toiminnalliselle jäljittelylle. Tämä työ tuo esiin hemagglutiniiniproteiinin ja sitä vastaavan Ab 2 -proteiinin domeenin välisen rakenteellisen samankaltaisuuden merkityksen. Se antaa näyttöä siitä, että Ab 2 pystyy todellakin toimimaan sijaisantigeeninä, ja antaa tukea aiemmin ehdotetulle relehypoteesille, joka on tarjonnut mekanismin immunologisen muistin ylläpitämiselle.

**Tulos**

Rakenteellinen perusta anti-idiotyyppisen vasta-aineen toiminnalle immuunimuistissa.

**Esimerkki 1.5992**

Tasmanian paholainen (Sarcophilus harrisii), joka on saanut nimensä verenhuuruisten, yöllisten kiljahdustensa ja räkäisynsä vuoksi, on suurin lihansyöjäeläimistä. Vaikka paholaista on aikoinaan vainottu laajalti, sen pelastamiseksi sukupuuttoon on nyt tehty yhteisiä ponnisteluja, koska sille on ilmaantunut kuolemaan johtava tarttuva pahanlaatuinen kasvain, joka tunnetaan nimellä devil facial tumour disease (DFTD). DFTD on sikäli epätavallinen, että tartunnanaiheuttaja on itse syöpäsolu. Tässä luvussa käsitellään DFTD:n etiologiaa ja patogeneesiä sekä DFTD:n leviämisen syvällistä vaikutusta pirun suojelutilanteeseen. Lisäksi tarkastellaan DFTD:n hallintaan ja paholaisen suojeluun liittyviä strategioita ja uuden sekvensointiteknologian merkitystä suojelugenetiikan ja genomiikan alalla Tasmanian paholaisen ja DFTD:n osalta.

**Tulos**

Devil Facial Tumor Disease (DFTD): Genetiikan ja genomiikan käyttö uhanalaisen marsupiaalin tartuntatautien tutkimisessa.

**Esimerkki 1.5993**

T-solut tunnistavat autologiset suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) antigeenit, mikä on olennainen vaihe immunologisen reaktion indusoimisessa joko endogeenisille tai eksogeenisille antigeeneille. Tutkimme eri-ikäisten hiiren gliasolujen kykyä stimuloida allospesifisten T-lymfosyyttien kloonia. Tutkimme myös aktivoitujen T-soluviljelmien supernatanttien vaikutuksia rutiininomaisten gliasolujen MHC-antigeenien immunologiseen tunnistamiseen. Luokan I, luokan II ja muiden kuin MHC-antigeenien kuin taustan antigeenien suhteen spesifiset lymfosyyttikloonit saatiin C57B1/6J-anti-DBA/2-sekoitetuista lymfosyyttiviljelmistä. Gliasoluviljelmät valmistettiin vastasyntyneiden syngeenisistä (C57B1/6J) ja allogeenisistä (DBA/2) hiiriaivoista. 1-4 viikon ikäiset g1iaaliviljelmät pystyivät stimuloimaan a-luokan I-spesifisiä klooneja. Ei havaittu a-luokan II tai a-taustakloonien stimulointia. Gliasolujen inkubointi alloantigeeni-aktivoitujen pernasolujen (C57B1/6J-anti-DBA/2) viljelmistä saaduilla supernatanteilla johti siihen, että gliasolujen kyky stimuloida a-luokan I vasteita väheni. Sitä vastoin supernatantilla käsitellyt viljelmät saivat kyvyn stimuloida a-luokan II-spesifisiä klooneja. Muille kuin MHC-antigeeneille reagoivissa klooneissa ei havaittu vasteita. Kyky stimuloida a-luokan II-spesifisiä klooneja oli selvimmin havaittavissa bne-viikon ikäisissä gliaviljelmissä, ja se hävisi neljän viikon viljelyyn mennessä. Nuorempien 226 gliaviljelmien lisääntynyt alttius aktivoituneiden T-solujen lymfokiinien moduloiville vaikutuksille voi olla osasyynä kypsymättömän keskushermoston lisääntyneeseen alttiuteen pysyville virusinfektioille ja autoimmuuni-ilmiöiden kehittymiselle.

**Tulos**

Päähistokompatibiliteettikompleksin antigeenien tunnistaminen hiiren gliasolujen soluissa.

**Esimerkki 1.5994**

Tautien leviämisen dynamiikka riippuu voimakkaasti väestön kontaktiverkoston ominaisuuksista. Pari-lähestymismalleja ja yksilöpohjaista verkkosimulointia on käytetty laajasti sellaisten kontaktiverkkojen mallintamiseen, joilla on ei-triviaaleja ominaisuuksia. Tässä artikkelissa lähdetään jatkuvan ajan Markovin ketjua käyttäen liikkeelle yksinkertaisen epidemiamallin täsmällisestä muotoilusta mielivaltaisessa kontaktiverkossa ja johdetaan ja todistetaan tiukasti joitakin tunnettuja tuloksia, joita aiemmin perusteltiin lähinnä joidenkin biologisten hypoteesien perusteella. Artikkelin päätulos on graafien automorfismien ja lumpausprosessin välisen yhteyden havainnollistaminen, jonka avulla lineaaristen differentiaaliyhtälöiden järjestelmän yhtälöiden määrää voidaan vähentää merkittävästi. Tärkein etu on, että yksinkertaistettu järjestelmä ei ole alkuperäisen järjestelmän approksimaatio vaan sen tarkka versio. Eräälle erityiselle graafiluokalle osoitamme, miten lumpattu järjestelmä saadaan käyttämällä graafin automorfismeja. Lopuksi keskustelemme tarkkojen epidemian mallien ja lumpettamisen eduista ja mahdollisista sovelluksista.

**Tulos**

Matemaattinen biologia Tarkat epidemiamallit graafeissa käyttäen graafiautomorfismia ja lumpiointia.

**Esimerkki 1.5995**

Taustaa: Rhinovirus (RV) on merkittävä ihmisten hengitystieinfektioiden aiheuttaja, ja se aiheuttaa valtavan taloudellisen taakan sairauteen liittyvien välittömien ja välillisten kustannusten vuoksi. Tarkka ja oikea-aikainen diagnoosi on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan päättää sopivasta kliinisestä lähestymistavasta ja minimoida tarpeeton antibioottien määrääminen. RV:n diagnosointi on erittäin haastavaa, koska sen lukuisat tyypit vaihtelevat geneettisesti ja serologisesti ja koska ne ovat samankaltaisia enterovirusten kanssa. Tavoite: Pyrimme kehittämään nopean nukleiinihappotestin, jota voidaan käyttää rinoviruksen havaitsemiseen sekä laboratorio- että potilasläheisissä ympäristöissä. Tutkimusasetelma: Kehitimme ja arvioimme uuden isotermisen nukleiinihapon monistusmenetelmän nimeltä Reverse Transcription Strand Invasion-Based Amplification (RT-SIBA) Rhinoviruksen nopeaksi osoittamiseksi kliinisistä näytteistä. Tulokset: Menetelmä, RT-SIBA, osoitti RV:n kliinisistä näytteistä korkealla analyyttisellä herkkyydellä (96 %) ja spesifisyydellä (100 %). Aika positiiviseen tulokseen oli huomattavasti lyhyempi RV RT-SIBA-määrityksessä kuin RV:n nukleiinihapon monistusmenetelmällä (RT-qPCR). Päätelmät: RV-SIBA-määrityksen nopea toteamisaika sekä sen yhteensopivuus kannettavien laitteiden kanssa helpottavat infektion nopeaa diagnosointia ja parantavat siten potilaiden hoitoa.

**Tulos**

Ihmisen rinovirusten osoittaminen käänteiseen transkriptioon perustuvalla monistusmenetelmällä (RT-SIBA).

**Esimerkki 1.5996**

Vuoden 2020 ensimmäisten kuukausien aikana COVID-19-pandemia on saavuttanut Euroopan. Terveydenhuoltojärjestelmät kaikkialla maailmassa yrittävät saada taudin puhkeamisen hallintaan mahdollisimman nopeasti. Eksoottiset taudinpurkaukset eivät ole harvinaisia eläinten terveydenhoidossa, ja satunnaistettua seurantaa käytetään usein päätöksenteon tukena. Tässä pääkirjoituksessa tarkastellaan mahdollisuuksia harjoittaa One Health -toimintaa käyttämällä eläinten terveyteen liittyviä menetelmiä COVID-19-taudin valvonnan tehostamiseksi, jotta voidaan tarjota näyttöä päätöksenteon tueksi yhteisöissä ja maissa.

**Tulos**

Julkaisussa: One Health

**Esimerkki 1.5997**

Taustaa: Influenssaa ja muita hengitystieviruksia (esim. SARS-COV-2) koskevat yhteisölliset tutkimukset edellyttävät tartunnan laboratoriovahvistusta. Nykyisen COVID-19-pandemian aikana sosiaalista etäisyyttä koskevat ohjeet edellyttävät vaihtoehtoista tiedonkeruuta sekä tutkimushenkilöstön että osallistujien suojelemiseksi. Kotoa kerätyt hengitystietutkimusnäytteet vievät vähemmän resursseja, ne voidaan kerätä aikaisemmin oireiden ilmaantumisen jälkeen ja ne tarjoavat vähäkontaktisen tavan kerätä tietoja. Prospektiivinen, monivuotinen, yhteisöpohjainen kohorttitutkimus on ihanteellinen ympäristö tutkia kotoa kerättyjen näytteiden hyödyllisyyttä influenssan tunnistamisessa. Kuvaamme kotoa kerättyjen näytteiden toteutettavuutta ja luotettavuutta influenssan tunnistamisessa. Keräsimme tietoja ja näytteitä lokakuun 2014 ja kesäkuun 2017 välisenä aikana Household Influenza Vaccine Evaluation (HIVE) -tutkimuksesta. Kohortin osallistujia pyydettiin keräämään nenänenäyte kotona akuutin hengitystiesairauden alkaessa. Tutkimushenkilöstö keräsi myös nenä- ja kurkkunäytteet tutkimusklinikalla 7 päivän kuluessa taudin puhkeamisesta. Arvioimme yhteisymmärrystä Cohenin kappan avulla ja laskimme kotona kerättyjen näytteiden herkkyyden ja spesifisyyden verrattuna henkilökunnan keräämiin näytteisiin. Testasimme 336 paritettua henkilökunnan ja kotoa kerättyä hengitystietutkimusnäytettä influenssan varalta RT-PCR:llä; 150 henkilökunnan keräämää näytettä oli positiivisia influenssa A/H3N2:lle, 23 influenssa A/H1N1:lle, 14 influenssa B/Victoria-virukselle ja 31 influenssa B/Yamagata-virukselle. Influenssa A/H3N2:n (0,70) ja B/Yamagatan (0,69) osalta havaittiin kohtalainen ja influenssa A/H1N1:n (0,87) ja B/Victorian (0,86) osalta korkea yhdenmukaisuus näytteenottomenetelmien välillä. Herkkyys vaihteli 78-86 prosentin välillä kaikkien influenssatyyppien ja -alatyyppien osalta. Spesifisyys oli korkea influenssa A/H1N1:n ja molempien influenssa B-linjojen osalta, 96-100 %, ja hieman alhaisempi A/H3N2-infektioiden osalta (88 %).

**Tulos**

Nimike: Kotona kerättävät nenänäytteet influenssan osoittamiseksi kotitalouksien influenssarokotteen arviointitutkimuksessa (Household Influenza Vaccine Evaluation Study): Itse kerätyt nenänäytteet influenssan havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.5998**

Tarkoitus: Esiin nouseviin tartuntatauteihin, kuten Ebola-virukseen, Lähi-idän hengitystieoireyhtymään ja Zika-virukseen, keskittyvän havainnointitutkimuksen nopea käynnistäminen on ollut haastavaa. Tavoitteenamme oli määrittää tällaisiin tartuntatautiepidemioihin keskittyvän havainnointitutkimuksen käynnistysmenettelyjen kesto ja esteet. Materiaalit ja menetelmät: Mittasimme 1 lasten ja 5 aikuisten tehohoitoyksikössä kestot protokollan vastaanottamisesta erilaisiin taudinpurkaustutkimuksen virstanpylväisiin, mukaan lukien tutkimuseettisen lautakunnan (REB) hyväksyntä, tietojen yhteiskäyttösopimuksen (DSA) täytäntöönpano ja potilastutkimuksen seulonnan aloittaminen. Tulokset: Mediaani (interkvartiiliväli) tutkimussuunnitelman vastaanottamisesta REB:n toimittamiseen oli 73 (30-126) päivää, REB:n hyväksyntään 158 (42-188) päivää, DSA:n toteuttamiseen päivää ja tutkimuksen seulonnan aloittamiseen 293 (269-391) päivää. Mediaaniaika REB:n toimittamisesta REB:n hyväksymiseen oli 43 (13-85) päivää. Kaikkien käynnistysmenettelyjen mediaaniaika oli 335 (188-335) päivää. Päätelmät: Taudinpurkauksiin keskittyvä tutkimus vaatii pitkän käynnistysvaiheen. DSA:n tekeminen oli aikaa vievin vaihe. Reaktiivinen lähestymistapa uusiin uhkiin, kuten Ebola-virukseen, Lähi-idän hengitystieoireyhtymään ja Zika-virukseen, ei todennäköisesti anna riittävästi aikaa aloittaa tutkimusta ennen kuin useimmat taudinpurkaukset ovat edenneet pitkälle.

**Tulos**

Taudinpurkausten ja pandemian seurantatutkimuksen aloittamiseen tarvittava aika ☆,☆☆-NC-ND-lupa (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.5999**

Primaariset rhesusapinan munuaissolut (MK-solut) ovat jo pitkään olleet ensisijaisia soluja ihmisen paramyxovirusten (parainfluenssa 1, 2, 3, 4A, 4B ja sikotauti) eristämiseen ja lisäämiseen. MK-solujen saatavuuteen ja kustannuksiin liittyvät ongelmat sekä endogeenisten virusten, kuten herpes B -viruksen ja SV-5:n, esiintyminen ovat kuitenkin johtaneet vaihtoehtoisen solulinjan etsimiseen. Ihmisperäisten (L132, A-549, HUT-292, HEK, G-293, G-401, A-498, A-704, CAKI-1, RD) ja apinaperäisten (LLC-MK2, BSC-1, MA-104, Vero) jatkuvien soluviljelmien kykyä tukea ihmisen paramyxovirusten kasvua arvioitiin sytopaattisella vaikutuksella, hemadsorptiolla, hemagglutinaatiolla ja EIA:lla. NCI-H292 (HUT-292) ihmisen keuhkojen mucoepidermoidikarsinooman solut (ATCC # CRL-1848) osoittautuivat herkimmäksi linjaksi kaikkien paramyxovirusten serotyyppien ja kantojen viljelyssä. Nämä solut osoittautuivat myös sopivaksi MK:n korvikkeeksi paramyxovirusten primaarisessa eristämisessä kliinisistä näytteistä. RPMI-1640, jossa on 1,5 gg/ml trypsiiniä, oli suositeltavin ylläpitoalusta; vaihtoehtoisesti Eagle's MEM, jota täydennettiin 1,5 gg/ml trypsiinillä ja 0,1 % ITS:llä, oli tyydyttävä. NCI-H292-solut ovat jatkuva linja, jolla on erinomaiset kasvuominaisuudet, vaikka solujen geneettinen polyploidia saattaa rajoittaa käyttökelpoisten solujen läpikäyntien määrää.

**Tulos**

NCI-H292 vaihtoehtoinen solulinja ihmisen paramyxovirusten eristämiseen ja lisäämiseen.

**Esimerkki 1.6000**

Lyyttisen gammaherpesvirusinfektion aikana isäntägeenin ilmentymistä rajoittaa vakavasti mRNA:n globaali hajoaminen ja muuttunut 39 pääteprosessointi. Viruksen SOX-proteiini ohjaa tätä isännän sulkemisfenotyyppiä, mutta sen toiminnallista merkitystä viruksen elinkaaren kannalta ei ole selvitetty, mikä johtuu osittain SOX:n monitoiminnallisesta luonteesta. Käyttämällä hiiren gammaherpesvirus 68:n (MHV68) SOX-homologin puolueetonta mutageneesiseulaa eristimme yhden aminohapon pistemutaation, joka on selektiivisesti viallinen isännän sulkemisaktiivisuudessa. Tämän mutaation sisällyttäminen MHV68:aan tuotti viruksen, jonka mRNA:n liikevaihtokapasiteetti on merkittävästi vähentynyt. Odottamatta MHV68-mutantilla ei ollut juurikaan vikaa akuutissa replikaatiovaiheessa hiiren keuhkoissa. Sen sijaan viruksella esiintyi heikentymistä in vivo -infektioiden myöhemmissä vaiheissa, mikä viittaa vikoihin sekä ihmiskaupassa että latenssin vakiintumisessa. Erityisesti hiiret, jotka infektoitiin intranasaalisesti isännän poiskytkentämutantilla, kerääntyivät pienemmille tasoille 10 päivää infektion jälkeen imusolmukkeisiin, niille ei kehittynyt splenomegaliaa, ja niissä esiintyi pienempiä virus-DNA-tasoja ja vähemmän latentisti infektoituneita pernasoluja. Myös vatsansisäisen infektion yhteydessä havaittiin heikentynyt latenssin vakiintuminen. Näissä tuloksissa korostetaan ensimmäistä kertaa globaalin mRNA:n hajoamisen merkitystä gammaherpesvirusinfektion aikana ja yhdistetään yksinomaan lytinen ilmiö ja myöhemmän latenssin vakiintuminen.

**Tulos**

Viruksen latenssin vakiintuminen

**Esimerkki 1.6001**

Kiinan Wuhanista löydetyn uuden koronaviruksen (2019-nCoV) infektio leviää nopeasti, ja sen esiintyvyys kasvaa maailmanlaajuisesti. Koska tehokkaita hoitovaihtoehtoja 2019-nCoV:hen ei ole, Kiinassa testataan erilaisia strategioita, kuten lääkkeiden uudelleenkäytön kehittämistä. Tässä tutkimuksessa käytimme esivalmennettua syväoppimiseen perustuvaa lääke-kohde-vuorovaikutusmalliamme nimeltä Molecule Transformer-Drug Target Interaction (MT-DTI) tunnistamaan kaupallisesti saatavilla olevia lääkkeitä, jotka voisivat vaikuttaa 2019-nCoV:n virusproteiineihin. Tulos osoitti, että atatsanaviiri, ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) hoitoon ja ehkäisyyn käytettävä antiretroviraalinen lääke, on paras kemiallinen yhdiste, joka osoittaa estävää tehoa, jonka Kd on 94,94 nM, 2019-nCoV:n 3C-kaltaista proteinaasia vastaan, ja sen jälkeen efavirentsi (199,17 nM), ritonaviiri (204,05 nM) ja dolutegraviiri (336,91 nM). Mielenkiintoista on, että lopinaviiri, ritonaviiri ja darunaviiri on kaikki suunniteltu kohdistumaan viruksen proteinaaseihin. Ennusteemme mukaan ne voivat kuitenkin sitoutua myös 2019-nCoV:n replikaatiokompleksin komponentteihin estävällä teholla, jonka Kd < 1000 nM. Lisäksi havaitsimme, että useita viruslääkkeitä, kuten Kaletraa, voitaisiin käyttää 2019-nCoV:n hoitoon, vaikka ennustetta tukevaa todellista näyttöä ei olekaan. Kaiken kaikkiaan ehdotamme, että MT-DTI-mallin tunnistama luettelo viruslääkkeistä olisi otettava huomioon, kun laaditaan tehokkaita hoitostrategioita 2019-nCoV:lle.

**Tulos**

Kiina lääkkeen ja kohteen vuorovaikutuksen syväoppimisen mallin avulla

**Esimerkki 1.6002**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) on uusi koronaviruksen (MERS-CoV) aiheuttama tartuntatauti, josta ilmoitettiin ensimmäisen kerran Saudi-Arabiassa syyskuussa 2012. Myöhemmin MERS levisi muihin Arabian niemimaan maihin, minkä jälkeen tauti puhkesi Etelä-Koreassa vuonna 2015. Ainakin 26 maata on ilmoittanut MERS-tapauksista, ja nämä luvut saattavat kasvaa ajan myötä. Kansainvälisten matkustusmahdollisuuksien vuoksi kaikki maat ovat vaarassa saada maahan tuotuja MERS-tapauksia, vaikka taudinpurkaukset eivät leviäisikään maailmanlaajuisesti. Siksi on tärkeää, että päivystysosaston henkilökunta pystyy nopeasti arvioimaan MERS-riskin ja ryhtymään tarvittaessa välittömiin toimiin. Identify-Isolate-Inform (3I) -työkalu, joka on alun perin suunniteltu Ebola-virustautipotilaiden alustavaan havaitsemiseen ja hoitoon päivystyspoliklinikalla ja jota on myöhemmin mukautettu tuhkarokkoa varten, voidaan mukauttaa reaaliaikaiseen käyttöön minkä tahansa uuden tartuntataudin yhteydessä. Tässä asiakirjassa raportoidaan 3I-työkalun muunnoksesta, jota käytetään MERS-taudin tutkinnan kohteena olevien potilaiden alustavaan havaitsemiseen ja hoitoon. Epidemiologisten riskitekijöiden arvioinnin jälkeen, mukaan lukien matkustaminen maihin, joissa MERS-virus on tällä hetkellä levinnyt, ja kontakti vahvistettuun MERS-tautiin sairastuneisiin potilaisiin 14 päivän kuluessa, potilaat luokitellaan riskiluokkaan altistumistyypin sekä kuumeen ja hengitystiesairauden oireiden perusteella. Jos kriteerit täyttyvät, potilaat on sijoitettava välittömästi ilmateitse tarttuvien infektioiden eristykseen (tai yksityiseen huoneeseen, kunnes tällainen eristys on käytettävissä), ja ensihoitolääkärin on hälytettävä sairaalan infektioiden ehkäisy- ja valvontaryhmä ja paikallinen kansanterveyslaitos. 3I-työkalu helpottaa nopeaa luokittelua ja asianmukaisten ajantasaisten toimien käynnistämistä niiden potilaiden osalta, jotka saapuvat päivystykseen ja joilla on MERS-riski. [West J Emerg Med. 2015;16(5): 619-624.] [West J Emerg Med. 2015;16(5): 619-624.]

**Tulos**

Tunnistaminen-eristäminen-tiedottaminen: Muokattu työkalu Lähi-idän hengitystieoireyhtymäpotilaiden alustavaan havaitsemiseen ja hoitoon päivystysosastolla.

**Esimerkki 1.6003**

Biologisten invaasioiden ymmärtäminen on ratkaisevan tärkeää niiden hallitsemiseksi ja ehkäisemiseksi. Erityisesti sen selvittäminen, toimivatko vieraslajit konservatiivisten ekologisten markkinarakojen rajoissa vai tapahtuuko markkinarakojen siirtymiä yleisesti osana invaasioprosessia, on välttämätöntä mahdollisten invaasioalueiden tunnistamiseksi ja ennakoimiseksi. Ekologisen kapeikon mallintamista (ENM) on käytetty tällaisten kysymysten ratkaisemiseen, mutta alan kehittämiseksi tarvitaan vielä parannuksia ja keskustelua tutkimussuunnittelusta, mallien arvioinnista ja menetelmistä. Analysoimme uudelleen Pohjois-Amerikassa kotoperäistä mutta Eurooppaan invaasiota tekevää harmaaoravaa (Sciurus carolinensis) koskevia tietoja. Tärkein havaintomme oli, että kun analyysin laajuus määritetään huolellisesti analogisten ympäristöolosuhteiden perusteella, kaikki todisteet kapeikkojen siirtymistä katoavat, mikä viittaa siihen, että aiemmat raportit tämän lajin kapeikkojen siirtymisestä ovat pikemminkin menetelmien ja tulkinnan artefakteja kuin biologista todellisuutta. Kapeikkokonservatismia olisi testattava vain sopivissa, samankaltaisissa ympäristötiloissa, jotka ovat molempien vertailtavien lajien tai populaatioiden ulottuvilla, jolloin vältetään mallien siirtoihin liittyvä mallin ekstrapolointi. Ympäristön samankaltaisuuden testaaminen alkuperäisten ja vallattujen alueiden välillä on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan tunnistaa vakavaraisesti lajien invaasion aikana tapahtuvat kapeikkojen siirtymät, mutta myös ENM:n sovelluksissa, joilla pyritään ymmärtämään kapeikkojen dynamiikan ajallisia ulottuvuuksia. Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RepoRts | 7: 1213 |

**Tulos**

Saavutettavissa olevat alueet vieraslajien ekologisissa kapeikkojen vertailuissa: Tunnistettu, mutta edelleen huomiotta jätetty OPEN

**Esimerkki 1.6004**

guo(2E~lN) 7 , TANG Xu-dong(J~;llg~) 8 , WANG Wei-dong(~TJ\_~) 8 , NI Qing({~q~ N)8, ZHANG Jin-ping(~j~) 9 , WU Hong-jin(~:~:~) a~ , ZHOU Wei(N] 7!) 11 , GENG Zhi(l~ ig) 12 , HE Yang-bo(N~) lz , LIANG Zhi-wei(~) 13 , HE Li-yun(Ng~;) 1 , GAO Fan-zhu (NjSLt~) a , PENG Jin (N t~)~ ABSTRACT Objective: Arvioida integratiivisen kiinalaisen ja länsimaisen lääketieteen (ICWM) hoidon vaikutuksia valtimoveren happisaturaatioon (SAC2) potilailla, joilla on vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS). Menetelmät: Satunnaistamaton, kontrolloitu tutkimus tehtiin 447 SARS-potilaalle, joita hoidettiin synkronisesti pelkästään länsimaisella perinteisellä hoidolla (WM-ryhmä, n = 171) ja ICWM:llä (ICWM-ryhmä, n = 276). Niiden tapausten muutoksia, joilla oli normaali ()95 % ) tai epänormaali (~95 % ) SaOz-taso, tarkkailtiin dynaamisesti. Tulokset: Hoitojakson 3.-14. päivänä niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla SaC2 oli normaali, oli ICWM-ryhmässä suurempi kuin WM-ryhmässä (OR = 0. 5178, P--0. 0038), ja tämä suuntaus oli selvempi vaikean tyypin potilailla (OR = 0,18, P = 0. 0001 ). Erojen tilastollinen merkitsevyys näkyi kuitenkin vain potilailla, joiden ICWM-hoito aloitettiin varhaisessa vaiheessa taudin puhkeamisen jälkeen (47 päivää sen jälkeen, OR = 0. 3803, P = 0. 006), mutta ei näkynyt potilailla, jotka saivat ICWM-hoitoa myöhemmin SARSin keski- ja loppuvaiheessa (P~0,05).

**Tulos**

Integroivan kiinalaisen ja länsimaisen lääketieteen vaikutukset valtimoiden happikyllästeisyyteen potilailla, joilla on vakava akuutti hengitysoireyhtymä \*

**Esimerkki 1.6005**

Taustaa: Seuranta on toteutettu lähes 30 vuoden ajan käyttäen yleislääkäreiden kliinistä diagnoosia osana Scottish Sentinel General Practice (SSGP) -verkostoa. Samanaikaista laboratoriodiagnoosia ei ole aiemmin ollut saatavilla. Tavoitteet: Arvioida influenssan kaltaisten sairauksien (ILI) osuus, joka johtuu influenssasta, hengitystieinfektiosta (RSV) ja pikornaviruksesta talvikauden aikana. Vertailla influenssa PCR-tietoja paritettujen verinäytteiden serologisiin tuloksiin. Tutkimusasetelma: Yhdistetyt nenä- ja kurkkunäytteet, jotka saatiin ILI-potilailta, jotka kävivät 15 yleislääkärin vastaanotolla Skotlannissa, toimitettiin laboratorioon virus-PCR-näyteliuoksessa (VPSS). Uutettu nukleiinihappo testattiin multipleksisellä käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiomäärityksellä (RT-PCR). Serologinen analyysi tehtiin paritetuista seeruminäytteistä komplementtisidontamäärityksillä. Influenssaviruspositiivisuutta verrattiin SSGP-verkostosta saatuihin ILI-raportteihin. Tulokset: Laboratorioon saapuneista 240 näytteestä 132 (55 %) oli PCR-positiivisia influenssa A -viruksen suhteen. Yhdeksän (3,8 %) PCR-positiivista oli pikornavirusta ja kolme (1,2 %) RSV-positiivista, kaksi (0,8 %) oli kaksoistartuntoja influenssa A/pikornaviruksen osalta. Yhdeksänkymmentäneljä (39,2 %) oli negatiivinen kaikkien testattujen virusten osalta. Tulokset 89 potilaan pariseerumeista osoittivat influenssa A:n titterin nousevan 48:ssa 57:stä PCR-positiivisesta näytteestä (84,2 %). Yhdellä PCR-negatiivisella potilaalla influenssa A:n titteri nousi merkittävästi. Virologiset tiedot olivat samansuuntaisia kuin SSGP-tiedot, mutta ne olivat saatavilla vähintään viikkoa aikaisemmin. Päätelmät: Influenssa A -infektio todettiin suurimmalla osalla ILI-potilaista; myös pikornavirusinfektio osoittautui tärkeäksi sairauden aiheuttajaksi. PCR on nopea ja herkkä menetelmä hengitystievirusten seurannassa. Serologia on hidas, epäherkkä ja vaikeasti tulkittavissa matalilla pitoisuuksilla.

**Tulos**

Yhteisössä esiintyvien influenssan kaltaisten sairauksien virologinen seuranta PCR:n ja serologian avulla.

**Esimerkki 1.6006**

Adenovirus-vektoripohjaisten rokotteiden proteiinikoostumuksen kvantitatiiviseen määrittämiseen kehitettiin menetelmä. Lopullisessa menetelmässä käytettiin RP-UPLC:tä, jossa oli UV-absorbanssin havaitseminen, C4-kolonnia (300 Å, 1,7 m, 2,1 × 150 mm) ja vesi-asetonitriili (ACN) -gradienttia, joka sisälsi trifluorietikkahappoa (TFA) ionien parantajana. Kromatografinen erottelukyky eri adenoviruksen proteiinien välillä optimoitiin tutkimalla TFA-konsentraation ja kolonnin lämpötilan vaikutusta käyttäen täydellistä faktoriaalista koesuunnitelmaa. Kaikkien merkityksellisten adenovirusproteiinien toistettava peruserotus saavutettiin 17 minuutin ajoajalla. Adenovirushiukkasia sisältävät näytteet voitiin ruiskuttaa suoraan UPLC-järjestelmään ilman näytteen esikäsittelyä. Virukset dissosioituvat toistettavasti proteiineiksi UPLC-järjestelmässä joutuessaan kosketuksiin ACN:ää sisältävän liikkuvan faasin kanssa. Uusi RP-UPLC-menetelmä validoitiin menestyksekkäästi proteiiniprofiilien profilointiin ja proteiinien suhteelliseen kvantifiointiin rokotevalmisteissa, jotka perustuvat adenovirusvektoreihin 26 ja 35. Kaikkien proteiinien piikkien suhteellisten pinta-alojen välitarkkuus oli 1-14 prosentin RSD:n välillä, lukuun ottamatta proteiinille V määritettyä piikkiä (26 prosentin RSD). Menetelmä osoittautui stabiilisuutta osoittavaksi adenovirusvektoripohjaisen rokotteen lämpö- ja hapettumisrasituksen suhteen, ja sitä käytettiin menestyksekkäästi adenoviruspohjaisten tuotteiden karakterisointiin.

**Tulos**

Nopea, selektiivinen ja kvantitatiivinen proteiiniprofiilien profilointi adenovirus-vektoripohjaisista rokotteista ultrasuorituskykyisellä nestekromatografialla.

**Esimerkki 1.6007**

AVAINSANAT Myomorfit Sciuromorfit Hammassairaudet Pseudo-odontoma Elodontoma Rodentia-järjestö on suurin ja monimuotoisin nisäkäsryhmä, johon kuuluu noin 40 prosenttia kaikista nisäkäslajeista ja joka eroaa suuresti toisistaan koon, käyttäytymisen, ravintotottumusten, anatomian ja fysiologian suhteen. Kaikilla jyrsijölajeilla on kaksi hyvin kehittynyttä ylä- ja alaleuan aradikulaarista etuhammasta, jotka ovat tämän luokan erottuvin hammasominaisuus. Myomorfeilla ja sciuromorfeilla on elodonttiset etuhampaat ja anelodonttiset poskihampaat, kun taas hystrychomorfeilla on täysi anelodonttinen hampaisto. Sciuromorfisilla jyrsijöillä esiintyy usein odontogeenisiä kasvaimia ja kasvaimen kaltaisia vaurioita (odontoomia, kompleksisia odontoomia ja elodontoomia), jotka vaikuttavat etuhampaisiin, mukaan lukien pseudo-odontoomia prarie-koirilla. Hoito voi vaatia haastavia kirurgisia lähestymistapoja. Tietokonetomografian käyttö on erityisen hyödyllistä, ja sillä on suuria etuja tavanomaiseen röntgenkuvaukseen verrattuna.

**Tulos**

Rottien ja oravien kaltaisten jyrsijöiden suuontelon anatomia ja häiriötekijät

**Esimerkki 1.6008**

Ebolavirus ja Marburg-virus kuuluvat Filoviridae-heimoon, ja ne ovat tappavan verenvuotokuumeen aiheuttajia. Ebolan ja Marburgin verenvuotokuumeen kliinisiä oireita on vaikea erottaa toisistaan, eikä kumpaakaan virusta vastaan ole tällä hetkellä olemassa erityisiä viruslääkkeitä. Siksi lääke, joka on turvallinen ja tehokas molempia vastaan, olisi valtava läpimurto. Me ja muut olemme osoittaneet, että monien kuorivirusten, myös filovirusten, glykoproteiinien taittuminen on paljon riippuvaisempi proteiinien taittumisen kalnexiinireitistä kuin useimmat isännän glykoproteiinit. Tätä reittiä estävien lääkkeiden odotetaan olevan selektiivisesti antiviraalisia. Kuten tässä katsauksessa esitetään yhteenveto, iminosokerilla, jotka ovat isännän endoplasmisen retikulaarisen a-glukosidaasin I ja II (entsyymit, jotka käsittelevät syntyvien glykoproteiinien N-glykaania ja siten estävät kalnexiinin sitoutumisen syntyviin glykoproteiineihin) kilpailevia estäjiä, on osoitettu olevan antiviraalista aktiivisuutta useita kuorellisia viruksia, myös filoviruksia, vastaan. Tässä katsauksessa kuvataan filoviruksia vastaan käytettävien iminosokerien kehitystasoa ja selitetään niiden antiviraalisen aktiivisuuden perusteita sekä rajoituksia.

**Tulos**

Iminosokeriglukosidaasin estäjät laajalti vaikuttavina fililoviruksen vastaisina aineina

**Esimerkki 1.6009**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus 2 (SARS-CoV-2) on jo aiheuttanut paljon enemmän kuolemantapauksia kuin aiemmat patogeeniset koronavirukset vuosina 2002 ja 2012. Kliinisesti hyväksyttyjen, vuoden 2019 CoV-taudin (COVID-19) torjuntaan uudelleen käytettävien lääkkeiden tunnistaminen mahdollistaisi mahdollisesti hengenpelastavien toimenpiteiden nopean käyttöönoton. SARS-CoV-2:n pääproteaasia (Mpro) pidetään lupaavana kohteena, koska HIV-proteaasin estäjällä lopinaviirilla (LPV) on saatu aikaisempia tuloksia samankaltaisista CoV-viruksista. Muista kliinisesti hyväksytyistä antiretroviraalisista proteaasinestäjistä, kuten atatsanaviirista (ATV), on kuitenkin vain vähän näyttöä. ATV on erittäin kiinnostava, koska se on biologisesti käytettävissä hengitysteissä. Tuloksemme osoittavat, että ATV pystyi telakoitumaan SARS-CoV-2 Mpro:n aktiiviseen kohtaan LPV:tä voimakkaammin. ATV esti Mpro:n aktiivisuuden. Vahvistimme, että ATV estää SARS-CoV-2:n replikaatiota yksinään tai yhdessä ritonaviirin (RTV) kanssa Vero-soluissa, ihmisen keuhkoepiteelisolulinjassa ja primaarisissa monosyyteissä heikentäen viruksen aiheuttamaa IL-6:n lisääntymistä ja

**Tulos**

Atatsanaviiri estää SARS-CoV-2:n replikaatiota ja pro-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa \*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

**Esimerkki 1.6010**

Monoklonaaliset vasta-aineet (mAb) ovat jo pitkään olleet virologien tehokkaita tutkimusvälineitä, joiden avulla he ovat voineet ymmärtää viruksen pääsyä isäntäsoluihin ja viruksen vastaista immuniteettia. Siitä huolimatta ihmisestä peräisin olevien (tai humanisoitujen) mAb:iden kaupallinen kehittäminen virusinfektioiden ennaltaehkäisyyn, ennaltaehkäisevään ja akuuttiin hoitoon on ollut hidasta. Tämä on yllättävää, sillä uudet vasta-aineiden löytövälineet ovat lisänneet nopeutta ja tarkkuutta, joilla voidaan tunnistaa voimakkaita neutraloivia inhimillisiä viruksia vastaan käytettäviä mAb:itä. Samalla kun viruslääkkeiden kehittämisen pitkäaikaisia esteitä, kuten kiertävien viruskantojen antigeenistä vaihtelua ja virusten kykyä neutraloitua, ollaan voittamassa, myös syvempi ymmärrys mAb:n vaikutusmekanismeista ja efektoritoimintojen suunnittelu parantavat viruslääkkeiden tehoa. Nämä sekä teollisissa että akateemisissa laboratorioissa saavutetut tulokset yhdessä biolääketieteellisessä ja sääntely-ympäristössä tapahtuvien muutosten kanssa ennakoivat aikakautta, jolloin ihmisen viruslääkkeiden kaupallinen kehittäminen todennäköisesti kiihtyy. Vasta-aineet voivat sitoutua viruskohteisiinsa suurella affiniteetilla ja erittäin spesifisesti. Virusten vastaisten mAb-immunoterapioiden käytön taustalla on se, että ne tarjoavat tehokkaamman tuotteen, jolla on parempi aktiivisuus kuin polyklonaalisilla vastineillaan. Viruksia neutraloivia ihmisen mAb:itä on eristetty sekä ei-immuunilähteistä että immuunilähteistä käyttämällä monenlaisia hiljattain kehitettyjä vasta-aineiden eristystekniikoita.

**Tulos**

Ihmisen viruslääkkeiden kasvu ja potentiaali monoklonaalisten vasta-aineterapioiden alalla.

**Esimerkki 1.6011**

Raportoimme ensimmäisen kerran akuutista myeliitistä SARS-CoV-2-tartunnan saaneella potilaalla. COVID-19-tautia sairastava 66-vuotias mies otettiin hoitoon, koska hänellä oli akuutti molempien alaraajojen veltto halvaus sekä virtsa- ja suoliinkontinenssi. Kaikki seerumin mikrobiologiset tutkimukset olivat negatiivisia lukuun ottamatta SARS-CoV-2-nukleiinihappotestausta. Kliiniset löydökset voitiin yhdistää infektion jälkeiseen akuuttiin myeliittiin. Hän sai hoitoa gansikloviirilla, lopinaviirilla/ritonaviirilla, moksifloksasiinilla, deksametasonilla, ihmisen immunoglobuliinilla ja mekobalamiinilla. Kun diagnoosi oli infektion jälkeinen akuutti myeliitti ja kattava hoito, molemminpuolisen alaraajojen halvaus parani. Kaksi kertaa negatiivisen uuden koronaviruksen RNA:n nenänielun pyyhkäisynäytteen jälkeen hänet kotiutettiin ja siirrettiin eristyshoitoa ja kuntoutushoitoa varten nimettyyn sairaalaan.

**Tulos**

Nimiölehti Otsikko: Tapausselostus: Akuutti myeliitti SARS-CoV-2-infektion jälkeen: tapausselostus Akuutti myeliitti SARS-CoV-2-infektion jälkeen: tapausselostus

**Esimerkki 1.6012**

Perinteisesti biokemialliset tutkimukset tehdään laimeissa homogeenisissa liuoksissa, jotka eroavat suuresti soluissa esiintyvästä tiheästä molekyylisekoituksesta. Näin ollen näiden tutkimusten fysiologinen merkitys on kyseenalainen. Tämä havainto sai tutkijat muotoilemaan, miten ahdas liuos yleensä ja erityisesti poissuljettu tilavuus vaikuttavat biokemiallisiin prosesseihin. Käyttämällä polymeerejä tai proteiineja ahtauttajina osoitettiin, että vaikka ahtaus pyrkii merkittävästi tehostamaan monia alayksiköitä sisältävien kompleksien muodostumista, dimerisaatioihin se vaikuttaa vain lievästi. Tietokonesimulaatiot yhdessä kokeellisten todisteiden kanssa osoittavat, että pehmeät vuorovaikutukset ja diffuusio ovat kriittisiä tekijöitä, jotka yhdessä poissuljetun tilavuuden kanssa vaikuttavat proteiinien sitoutumiseen. Nämä lähestymistavat eivät kuitenkaan aidosti jäljittele soluympäristöä. In vivo -tutkimukset voivat korjata tämän puutteen. Tähän mennessä tehdyt harvat tutkimukset viittaavat siihen, että soluissa sitoutuminen ja taittuminen tapahtuvat nopeuksilla, jotka ovat lähellä laimeissa liuoksissa määritettyjä nopeuksia. Kvantitatiivisen biokemiallisen tiedon saaminen elävien solujen sisällä tapahtuvista reaktioista on tällä hetkellä alan suurin haaste, sillä solunsisäisen ympäristön monimutkaisuus oli se, mikä alun perin motivoi joukkoistumistutkimusta.

**Tulos**

Proteiinikompleksien muodostuminen ahtaissa ympäristöissä - in vitrosta in vivo -ympäristöön.

**Esimerkki 1.6013**

Taustaa: Naaraspuoliset endoparasiittiset ichneumonidipistiäiset ruiskuttavat viruksen kaltaisia hiukkasia toukkaisäntäänsä tukahduttaakseen immuniteetin. Nämä hiukkaset luokitellaan ichnovirusvirioiksi, ja ne muistuttavat ascovirusviruksia, joita loisampiaiset myös levittävät ja jotka hyökkäävät toukkia vastaan. Askovirukset monistavat DNA:ta ja tuottavat virioneja. Polydnavirusten DNA koostuu ampiaisen DNA:sta, jonka ampiainen replikoi genomistaan, mikä ohjaa myös hiukkassynteesiä. Askovirusten ja ichnovirusten hiukkasten rakenteelliset samankaltaisuudet ja niiden leviämisen biologia viittaavat siihen, että ichnovirukset ovat kehittyneet ascoviruksista, vaikka molekyylitodisteet tästä hypoteesista puuttuvat. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että Glypta fumiferanae -ichnoviruksen ainutlaatuisten pox-D5 NTPase -proteiinien perhe on sukua kolmelle Diadromus pulchellus -askoviruksen proteiinille, joita koodaavat ORF:t 90, 91 ja 93. Uusi kohdistustekniikka osoittaa myös, että kaksi sukulaisichnoviruksen proteiinia ovat muiden ascovirusvirion proteiinien ortologeja. Tuloksemme tarjoavat molekyylitodisteita, jotka tukevat ichnovirusten alkuperää askoviruksista askovirusten geenien siirtyessä sivusuunnassa ichneumonidien ampiaisten genomeihin, mikä on ehkä ensimmäinen esimerkki symbioogeneesistä suurten DNA-virusten ja eukaryoottisten organismien välillä. Keskustelemme myös tämän todistusaineiston rajoista täydentävien tutkimusten avulla, jotka paljastivat, että virusten geenien passiivinen lateraalinen siirtyminen polydnavirus-, bakteeri- ja ampiaisgenomien välillä on saattanut tapahtua toistuvasti sekä virusten genomien rekombinaation että replikaation läheisen kytkennän kautta evoluution aikana. Passiivisten lateraalisten siirtojen vaikutusta polydnavirusten ja virusten, joilla on suuret kaksijuosteiset genomit, välisiin evoluutiosuhteisiin tarkastellaan symbioogeneesiteorian yhteydessä. Ichneumonidae- ja Braconidae-sukuihin kuuluvat loisampiaiset kuuluvat menestyneimpiin korkeampiin eukaryoottisiin eliöihin. Näihin kahteen suureen sukuun kuuluu yli 37 000 tunnettua lajia, ja arviot lajien kokonaismäärästä ovat jopa 100 000 lajia [1].

**Tulos**

Molekulaariset todisteet ichnoviirien kehittymisestä ascoviruksista symbioogeneesin avulla.

**Esimerkki 1.6014**

Ihmisen metapneumovirus (HMPV) on tärkeä hengitystieinfektioita aiheuttava virus. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kehittää yksivaiheinen reaaliaikainen RT-PCR-määritys, jolla voidaan havaita kaikki neljä HMPV:n linjaa, ja tunnistaa Punessa, Intiassa, kiertävät HMPV-linjat. Nukleoproteiinigeenin konservoituneita alueita käytettiin reaaliaikaisten alukkeiden ja koettimen suunnitteluun. Yhteensä 224 kliinistä näytettä, jotka olivat positiivisia eri hengitystieviruksille (mukaan lukien 51 näytettä, jotka olivat positiivisia HMPV:lle), testattiin reaaliaikaisella RT-PCR-määrityksellä, ja määrityksen spesifisyyden havaittiin olevan 100 prosenttia. Käyttämällä in vitro-syntetisoitua RNA:ta määrityksen herkkyydeksi todettiin 100 kohdegeenikopiota reaktiota kohti. Nukleoproteiini- (N) ja kiinnittymisglykoproteiini- (G) geenien fylogeneettinen analyysi vahvisti, että tämä määritys havaitsi kaikki HMPV:n linjat. Tutkimusjakson aikana havaittiin A2-, B1- ja B2-kantoja. Määrityksemme on erittäin herkkä ja spesifinen kaikille tunnetuille HMPV-linjoille, joten se on arvokas väline viruksen nopeaan havaitsemiseen. A2 ja B2 olivat Länsi-Intian Punessa vallitsevia alatyyppejä.

**Tulos**

Reaaliaikaisen RT-PCR:n kehittäminen ihmisen metapneumoviruksen havaitsemiseksi ja kiertävien kantojen geneettinen analyysi) Punessa, Intiassa.

**Esimerkki 1.6015**

Seerumin tai plasman proteaasit on yhdistetty erilaisiin sairauksiin, kuten syöpään, tulehdukseen tai sydän- ja verisuonisairauksiin. Tarkoituksenamme oli tutkia, liittyykö seerumin proteaasien entsymaattinen aktiivisuus arvioituun glomerulussuodatusnopeuteen (eGFR) potilailla, joilla on kroonisen munuaissairauden (CKD) eri vaiheita. Tutkimuspopulaatiomme koostui 268 osallistujasta ''Greifswaldin yksilöllistetyn lääketieteen lähestymistavan'' (GANI\_MED) kohortista. Aminopeptidaasi A:n, aminopeptidaasi B:n, alanyyli(kalvo)aminopeptidaasin, insuliinisäädellyn aminopeptidaasin, puromysiiniherkän aminopeptidaasin, leusiiniaminopeptidaasi 3:n entsymaattinen aktiivisuus, prolyyli-endopeptidaasi (PEP), dipeptidyylipeptidaasi 4 (DPP4), angiotensiini I-konvertoiva entsyymi ja angiotensiini I-konvertoiva entsyymi 2 (ACE2) -proteaasit mitattiin seerumista. Kunkin proteaasin lineaarinen regressio suoritettiin munuaisten toiminnan suhteen iän ja sukupuolen mukaan korjattuna. Munuaisten toiminta mallinnettiin joko jatkuvalla MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) -pohjaisella eGFR:llä tai dikotomisoituna eGFR:llä < 15 ml/min/1,73 m 2 tai < 45 ml/min/1,73 m 2 vastaavasti. Tuloksia, joiden väärän löydön osuus oli alle 0,05, pidettiin tilastollisesti merkitsevinä. Tutkituista 10 proteaasista vain ACE2:n ja DPP4:n aktiivisuus korreloi eGFR:n kanssa. Potilailla, joilla oli pienin eGFR, oli korkeimmat DPP4- ja ACE2-aktiivisuudet. DPP4 ja PEP korreloivat iän kanssa, mutta kaikilla muilla seerumin proteaasiaktiivisuuksilla ei ollut yhteyttä ikään tai sukupuoleen. Tietomme osoittavat, että ACE2- ja DPP4-entsyymiaktiivisuus ovat yhteydessä eGFR:ään CKD-potilailla. Tämä havainto erottaa ACE2:n ja DPP4:n muista analysoiduista seerumin peptidaaseista ja osoittaa selvästi, että lisäanalyysit ovat perusteltuja näiden seerumin ektopeptidaasien täsmällisen roolin tunnistamiseksi CKD:n patogeneesissä ja taustalla olevien molekulaaristen mekanismien täydelliseksi selvittämiseksi.

**Tulos**

Alkuperäinen tutkimus Seerumin proteaasiaktiivisuus kroonista munuaissairautta sairastavilla potilailla: GANI\_MED-munuaiskohortti Vaikutusarviointi

**Esimerkki 1.6016**

Taustaa: Ne ovat tärkeitä viruksen lisääntymiselle, patogeneesille sekä immuunivasteen syntymiselle ja ylläpitämiselle infektion ja/tai rokotuksen jälkeen, ja ne ovat todennäköisiä geneettisiä rokotteen aiheuttaman immuniteetin säätelijöitä. Menetelmät: Käyttämällä tag-SNP-menetelmää kandidaattigeenitutkimuksessa arvioimme valittujen solupinnan reseptorigeenien, kiinnittymistekijöihin liittyvien geenien sekä muiden immuunigeenien roolia elävän vihurirokkorokotuksen jälkeisten immuunivasteen vaihteluiden geneettisessä säätelyssä kahdessa riippumattomassa tutkimuskohortissa. Tulokset: Analyysimme paljasti todisteita monista yhteyksistä PVR-, PVRL2-, CD209/DC-SIGN-, RARB-, MOG-, IL6- ja muiden immuunitoimintoihin liittyvien geenien geneettisten varianttien ja vihurirokko-spesifisten neutraloivien vasta-aineiden välillä rokotuksen jälkeen (meta p-arvo ,0,05). Tuloksemme osoittavat, että useat SNP:t solujen adheesioon, viruksen kiinnittymiseen ja viruksen sisäänpääsyyn osallistuvissa geeneissä sekä muut signalointiin ja/tai immuunivasteen säätelyyn osallistuvissa geeneissä vaikuttavat humoraalisten immuunivasteiden modulointiin elävän vihurirokkorokotuksen jälkeen.

**Tulos**

Soluviruksen reseptorien ja kiinnittymistekijöihin liittyvien geenien yhden nukleotidin polymorfismien ja humoraalisen immuniteetin välinen yhteys vihurirokkorokotukseen

**Esimerkki 1.6017**

DC-SIGN (CD209) ja DC-SIGNR (L-SIGN, CD299) -reseptoreiden monivalenttinen sitoutuminen patogeenien ja nisäkässolujen glykaaneihin on riippuvainen C-tyypin hiilihydraatteja tunnistavien domeenien oikeasta sijoittelusta solun pinnan niskojen C-terminaalipäässä. Tässä raportoidussa työssä osoitetaan, että eristyksissä ilmentyneet DC-SIGN- ja DC-SIGNR:n kauladomeenit muodostavat tetrameerejä ilman CRD:tä. Stabiilisuusanalyysi osoittaa, että kauladomeenien väliset vuorovaikutukset selittävät täysin reseptorien solunulkoisten tetrameeristen osien vakauden. Kauladomeenit ovat noin 40-prosenttisesti α-helikaalisia sirkulaarisen dikroismin analyysin perusteella. Toisin kuin muissa glykaaneja sitovissa reseptoreissa, joissa täysin helikaaliset kaula-alueet ovat läheisessä yhteydessä C-terminaalisten C-tyypin CRD:iden kanssa, DC-SIGN:n ja DC-SIGNR:n kaula-alueet toimivat kuitenkin itsenäisinä tetramerisoitumisalueina, ja kaula-alueet ja CRD:t ovat järjestäytyneet itsenäisesti. DC-SIGNR:n polymorfisten muotojen kauladomeenit, joista puuttuu joitakin toistosekvenssejä, osoittavat hieman heikentynyttä stabiilisuutta, mutta erot kauladomeenien C-terminaalisen pään lähellä johtavat DC-SIGNR:n tetrameerien huomattavasti parempaan stabiilisuuteen verrattuna DC-SIGNiin.

**Tulos**

Glykaneja sitovien reseptorien DC-SIGN ja DC-SIGNR itsenäiset tetramerisaatiodomeenit.

**Esimerkki 1.6018**

Taustaa: Kun isäntäsolut ovat ensimmäisen kerran kosketuksissa viruksen kanssa, ne aktivoivat sarjan solujen signaalikaskadeja, jotka helpottavat viruksen pääsyä soluun ja sen leviämistä solun sisällä. Tiedetään vain vähän siitä, miten ihmisen astrovirus (HAstV) käyttää signaalikaskadeja hyväkseen saadakseen tartunnan isäntäsoluihin. Viimeaikaiset tutkimukset osoittivat, että solunulkoisen signaalin säätelemän kinaasi 1/2:n (ERK1/2) aktivoituminen on tärkeää HAstV-infektiolle, mutta muiden signaalikaskadien osallistuminen on edelleen epäselvää. Menetelmät: Käytettiin kinaasinestäjien paneelia HAstV1-infektion kannalta tärkeiden solujen signaalireittien etsimiseen. Määrittääksemme niiden vaikutuksen infektioprosessiin tutkimme viruksen geeniekspressiota, RNA:n replikaatiota sekä viruksen RNA:n ja kapsidiproteiinin vapautumista isäntäsoluista. Tulokset: Fosfoinositidi-3-kinaasin (PI3K) aktivaation estäjät häiritsivät infektiota riippumatta niiden vaikutuksesta ERK 1/2 -aktivaatioon. PI3K-signalointikaskadin aktivoituminen tapahtui infektion varhaisessa vaiheessa Akt-fosforylaation ajankohdan perusteella. PI3K:n esto varhaisessa vaiheessa, mutta ei myöhemmässä vaiheessa, esti viruksen geeniekspression. PI3K:n aktivaation myöhempien kohteiden, Aktin ja Rac1:n, estäminen ei kuitenkaan estänyt infektiota. Proteiinikinaasi A:n (PKA) aktivaation estämisen havaittiin estävän HAstV1-tuotannon myöhemmän vaiheen. Tuloksemme paljastavat PI3K:n aiemmin tuntemattoman, olennaisen roolin HAstV1:n elinkaaressa. PI3K osallistuu infektion varhaisvaiheeseen, mahdollisesti viruksen sisäänpääsyprosessin aikana. Tuloksemme paljastavat myös PKA:n roolin virustuotannossa.

**Tulos**

Fosfoinositidi-3-kinaasin estäjät estivät ihmisen astrovirustyypin 1 infektion käynnistymisen.

**Esimerkki 1.6019**

Immuunivalvontajärjestelmä suojaa isäntäsoluja virustartunnalta, ja virukset ovat kehittyneet välttämään tätä järjestelmää, jotta ne voisivat lisääntyä isännässä tehokkaasti. Isäntäsolut tuottavat sytokiineja ja kemokiineja vastauksena virusinfektioon, ja näistä efektorimolekyyleistä tyypin I interferonit ovat tärkeimmät virustenvastaiset sytokiinit, ja siksi ne ovat tehokkaita kohteita, joihin virukset voivat kohdistaa isännän valvonnan. Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) ilmentää proteiineja, jotka kiertävät IFN-vastetta ja muita soluprosesseja, ja PRRSV:n pienen koodauskapasiteetin kompensoimiseksi nämä proteiinit ovat monitoimisia. Tähän mennessä on tunnistettu ja tutkittu ainakin neljää virusproteiinia, jotka ovat viruksen antagonisteja isännän puolustukselle: N rakenteellisena proteiinina ja kolme ei-rakenteellista proteiinia, Nsp1 (Nsp1␣ ja Nsp1␤), Nsp2 ja Nsp11. Näistä N ja Nsp1 ovat ydinsytoplasmisia proteiineja, jotka jakautuvat sekä solujen tumaan että sytoplasmaan. Nsp1 ja Nsp2 ovat virusproteaaseja, kun taas Nsp11 on endoribonukleaasi. Tässä katsauksessa kuvataan tämänhetkinen käsitys näiden proteiinien roolista isännän synnynnäisten immuunivasteiden moduloinnissa. Viruksen aiheuttaman synnynnäisen vasteen estäminen voi johtaa tehokkaiden rokotteiden kehittämiseen tulevaisuudessa. Normaaleja soluprosesseja muokkaavien virusmekanismien ymmärtäminen on avainasemassa, kun suunnitellaan PRRS:n tehokasta torjuntastrategiaa.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen isäntäsoluvasteiden modulointi ja väistämisstrategiat

**Esimerkki 1.6020**

Aggressiiviselle pahanlaatuiselle kasvaimelle on tyypillistä maitohappodehydrogenaasi (LDH-) A:n yliekspressio, johon liittyy laktaatin kertyminen perisoluihin. Äskettäisessä korkean läpimenon seulonnassa tunnistimme Rhus chinensis (Mill.) gallnut (RCG) (tunnetaan myös nimellä Galla Chinensis) -uutteen voimakkaaksi (IC 50 < 1 g/ml) ihmisen LDH-A:n (hLDH-A) estäjäksi. Tässä tutkimuksessa raa'an uutteen bioaktiivisuuteen perustuvan fraktioinnin avulla saadut tiedot osoittavat, että penta-1,2,3,4,6-O-galloyyli-D-glukoosi (PGG) oli ensisijainen hLDH-A:n estosta vastaava ainesosa, jota oli ∼9,95 ± 0,34 % kuivapainosta. Teoreettiset hLDH-A:n molekyylin telakoitumistutkimukset osoittavat, että PGG vaikuttaa kilpailevan sitoutumisen kautta NADH:n kofaktorikohtaan, ja tämä vaikutus on vahvistettu funktionaalisissa entsyymitutkimuksissa, joissa IC 50 = 27,32 nM kääntyi päinvastaiseksi NADH:n pitoisuuden kasvaessa. Lisäksi vahvistamme hLDH-A:n proteiiniekspression MDA-231-ihmisen rintasyöpäsoluissa ja osoitamme, että PGG oli myrkyllinen (LC 50 = 94,18 M) ja että se vaikutti samanaikaisesti maitohapon tuotannon vähenemiseen (IC 50 = 97,81 M). PGG todettiin 72 tunnin soluproliferaatiomäärityksessä voimakkaaksi sytostaattiseksi aineeksi, joka kykeni pysäyttämään solujen jakautumisen (IC 50 = 1,2 M) suhteessa paklitakseliin (IC 50 < 100 nM). Yhteenvetona nämä tulokset osoittavat, että PGG on voimakas hLDH-A:n estäjä, jolla on merkittävä kyky pysäyttää ihmisen rintasyöpäsolujen lisääntyminen.

**Tulos**

,6-Penta-O-galloyyliglukoosi Galla Chinensisissä estää ihmisen LDH-A:ta ja heikentää solujen lisääntymistä MDA-MB-231-rintasyöpäsoluissa.

**Esimerkki 1.6021**

Vuonna 1915 brittiläinen lääkintäviranomainen raportoi länsirintamalla olleesta sotilaasta, jolla oli uusiutuvaa kuumetta, päänsärkyä, huimausta, lumbago ja säärikipuja. Kuukausien kuluessa kuvattiin lisää tapauksia, lähinnä rintamajoukoissa, ja uutta tautia alettiin kutsua juoksuhaudan kuumeeksi. Ensimmäisen maailmansodan aikana yli miljoona sotilasta sai tartunnan juoksuhaudan kuumeeseen, ja jokainen sairastunut sotilas oli palveluskelvoton yli 60 päivää. Diagnoosi oli haastava, koska patognomonisia oireita ei ollut eikä taudinaiheuttajaa voitu viljellä. Kolmen vuoden ajan keskusteltiin kiivaasti juoksuhautakuumeen leviämisestä ja syystä. Vuonna 1918 kaksi toimikuntaa tunnisti, että tauti oli pöpöjen levittämä. Rickettsia quintana -bakteeria löydettiin jatkuvasti sellaisten täiden suolistosta ja ulosteista, jotka olivat syöneet juoksuhaudan kuumeeseen sairastuneita potilaita, ja sen aiheuttajan rooli hyväksyttiin 1920-luvulla. Organismi viljeltiin 1960-luvulla ja luokiteltiin uudelleen Bartonella quintanaksi; sen todettiin myös aiheuttavan endokardiittia, peliosis hepatis -tauti ja bacillary angiomatosis. , kaupunkialueiden kodittomilla ja HIV:tä sairastavilla henkilöillä. Juoksuhaudan tarina osoittaa, miten sota voi johtaa tartuntataudin uusiutumiseen ja miten lääketiede suhtautui kehittyvään infektioon sata vuotta sitten. Lancet Infect Dis 2016; 16: e164-72.

**Tulos**

Historiallinen katsaus Ensimmäisen maailmansodan aikaisen tartuntataudin, juoksuhaudan kuumeen, löytymisen satavuotisjuhlavuosi

**Esimerkki 1.6022**

Seitsemän kuukauden ikäinen narttu, ehjä kotimainen lyhytkarvainen/brittiläinen sininen risteytyskissa ohjattiin Royal Veterinary Collegen Queen Mother Hospital for Animals (QMHA) -sairaalaan lisätutkimuksia varten, koska sitä edelsi etenevä letargia, jota edelsi 48 tuntia kestänyt sekasuolista ripulia, kohtalaista pyreksiaa (39,9 °C) ja tuottamatonta retkahdusta. Ensisijaisessa vastaanotolla tehdyissä laboratoriokokeissa todettiin selvä hyperkalsemia (seerumin kokonaiskalsiumpitoisuus). Vaikka kissaa hoidettiin infuusionesteillä ja tehostetulla amoksisilliinilla, sen kliininen tila heikkeni, minkä vuoksi se lähetettiin sairaalaan. Kun kissa tuotiin QMHA:lle, se oli tympeä, mutta reagoi herkästi ja sen ruumiinkunto oli huono (3,5/9) ja se oli pyreksinen (39,2 °C). Kielessä havaittiin kiinteitä valkoisia plakkeja (kuva 1) . Molemmat munuaiset olivat subjektiivisesti lievästi suurentuneet. Muu fyysinen tutkimus oli merkityksetön. Neurologinen tutkimus oli normaali lukuun ottamatta kissan heikentynyttä mielenterveyttä. Kissan sairaalahoidon aikana ei missään vaiheessa havaittu rakenteelliseen kallonsisäiseen vaurioon viittaavia neurologisia puutteita, mutta nukahtamisen taso vaihteli. Kissan mielenterveyden ja annettujen hoitojen välillä ei havaittu yhteyttä. Alkuvaiheen tutkimukset vahvistivat selvän kokonaishyperkalsemian (19,28 mg/dl; 4,82 mmol/l; viiteväli [RI], 8,28-10,72 mg/dl) ja ionisoituneen hyperkalsemian (9,0 mg/dl; 2,25 mmol/l; RI, 4,52-5,32 mg/dl), johon liittyi lievä hyperfosfatemia (7,68 mg/dl; 2,48 mmol/l; RI, 2,85-6,69 mg/dl). Seerumin CK-aktiivisuus todettiin selvästi suurentuneeksi (21 322 U/L; RI, 52-506 U/L), ja se nousi 43 616 U/L:iin, kun mittaus toistettiin kolmen päivän kuluttua. Seerumin ALT-aktiivisuus oli normaaleissa rajoissa. Esittelyhetkellä seerumin ureatyppipitoisuus oli kohtalaisen suurentunut (49,0 mg/dl; 17,5 mmol/l; RI, 17,1-33,6 mg/dl), kun taas seerumin kreatiniinipitoisuus oli normaalin rajoissa (1,36 mg/dl; 118 lmol/l; RI, 0,84-2,1 mg/dl). Täydellisen verenkuvan tulkinta vastasi rasitusleukogrammaa. Leukosytoosi oli lievä (26,2 9 10 9 /L; RI, 5,5-19,5 9 10 9 9 /L), ja siinä esiintyi lievää neutrofiliaa (23,8 9 10 9 /L; RI, 2,5-12,5 9 10 9 /L) ja lievää lymfopeniaa (0,58 9 10 9 /L; RI, 1,5-7,0 9 10 9 /L). Virtsa-analyysissä havaittiin rakeisia kipsilöydöksiä (10 kappaletta 81:ssä suuritehokentässä, 4009), mutta muuten se oli merkityksetön. Virtsan ominaispaino oli 1,015 (nestehoidon jälkeen). Laskimoverikaasu-, elektrolyytti- ja metaboliittianalyysejä tehtiin koko sairaalahoidon ajan plasman kreatiniini-, urea- ja ionisoidun kalsiumin pitoisuuksien seuraamiseksi. Plasman ionisoidun kalsiumin pitoisuus laski asteittain 9,0 mg/dl:sta 7,44 mg/dl:aan 24 tuntia sairaalaan tulon jälkeen, kun taas veren ureatyppi- ja kreatiniinipitoisuus nousivat 142,6 mg/dl:aan (50,9 mmol/l) ja 3,0 mg/dl:aan (268 lmol/l). Azotemian uskottiin olevan ainakin osittain prerenaalinen, koska se korjaantui vähitellen seuraavien 48 tunnin aikana, ja samanaikaisesti solupakkauksen tilavuus ja kokonaisproteiinipitoisuus pienenivät (30 prosentista 20 prosenttiin ja 6,4 g/dl:sta 5,4 g/dl:aan). Kolmen ensimmäisen sairaalahoitopäivän aikana hoitoon kuului suonensisäinen nestehoito (jopa 8 ml/kg/h toiseen päivään mennessä), furosemidi a (0,5-1,0 mg/kg IV q6h) ja lohikalsiotoniini b (4 IU/kg SC q8h), jotka kaikki aloitettiin ensimmäisenä sairaalahoitopäivänä. Furosemidi todennäköisesti vaikutti nestehukkaan ja atsotemian kehittymiseen, mitä tukee kehon painon lasku 100 g (4,8 %) ensimmäisten 24 tunnin aikana. Koska hyperkalsemia jatkui hoidosta huolimatta, pamidronaatti-c-infuusio (1,75 mg/kg laimennettuna 16 ml:aan 0,9-prosenttista NaCl:aa, infuusionopeus 4 ml/h) aloitettiin kolmantena sairaalahoitopäivänä, jolloin lohikalsitoniini lopetettiin. Nämä hoidot eivät muuttaneet merkittävästi plasman ionisoituneen kalsiumin pitoisuutta, mutta noin 48 tuntia sen jälkeen, kun prednisoloni d -hoito (0,5 mg/kg PO q12h) oli aloitettu sairaalahoidon kuudentena päivänä, plasman ionisoituneen kalsiumin pitoisuus-

**Tulos**

Vakava systeeminen kalsifylaksia nuorella kissalla Lyhenteet Lyhenteet

**Esimerkki 1.6023**

Nairovirukset ovat tärkeä punkkien levittämien virusten ryhmä, johon kuuluu ihmisen (Krimin ja Kongon verenvuotokuumeen virus) ja kotieläinten (Dugbe-virus, Nairobin lampaiden tautivirus (NSDV)) taudinaiheuttajia. NSDV:tä esiintyy suuressa osassa Itä-Afrikkaa ja Intian niemimaata (jossa se tunnetaan nimellä Ganjam-virus). Olemme tutkineet NSDV:n kykyä vastustaa interferonin induktiota ja toimintaa. Sekä patogeeniset että apatogeeniset isolaatit pystyivät aktiivisesti estämään tyypin 1 interferonin induktiota, ja ne myös estivät sekä tyypin 1 että tyypin 2 interferonien signaalireittejä. Käyttämällä viruksen proteiinien tai viruksen proteiinien osien ohimenevää ilmentymistä nämä toiminnot kaikki kohdistuivat viruksen RNA-polymeraasissa esiintyvään munasarjakasvaimen kaltaiseen proteaasidomeeniin (OTU). Virusinfektio tai tämän OTU-domeenin ilmentäminen transfektoiduissa soluissa johti siihen, että ubikitiinin tai ISG15-proteiinin sisällyttäminen isäntäsolun proteiineihin väheni huomattavasti. Proteaasiaktiivisuutta estävät OTU:n pistemutaatiot estivät sitä myös vastustamasta interferonin induktiota ja vaikutusta. Mielenkiintoista on, että perifeerisen kohdan mutaatio, jolla ei ollut juurikaan ilmeistä vaikutusta OTU:n kykyyn estää ubikitinaatiota ja ISG15:n tyyliloitumista, poisti OTU:n kyvyn estää tyypin 1 interferonien induktio ja tyypin 2 interferonien vaikutus, mutta sillä oli vähäisempi vaikutus kykyyn estää tyypin 1 interferonien vaikutus, mikä viittaa siihen, että viruksen OTU:n vaikutuksiin voivat liittyä myös muut kohteet kuin ubikitiini ja ISG15.

**Tulos**

Nairobi-virus Nairobi Sheep Disease Virus/Ganjam Virus -viruksen aiheuttama interferoni-induktion ja -toiminnan estyminen.

**Esimerkki 1.6024**

Kehitettiin immunokromatografinen testiliuska (ICTS) raivotautiviruksen vasta-aineiden havaitsemiseksi käyttäen merkkiaineena raivotautiviruksen glykoproteiinilla leimattuja kolloidisia kultahiukkasia. Määritystä arvioitiin käyttäen sellaisten koirien seerumeita, jotka oli immunisoitu erilaisilla kaupallisilla raivotautirokotteilla, tai sellaisten koirien seerumeita, jotka olivat olleet klinikoilla, ja sellaisten koirien seerumeita, jotka oli immunisoitu muita patogeenejä kuin raivotautivirusta vastaan tarkoitetuilla rokotteilla, sekä negatiivisia seerumeita, jotka olivat peräisin useista erilaisista eläinlähteistä, mukaan lukien koirat, hiiret ja kissat, joita ei ollut koskaan rokotettu. ICTS:n todettiin olevan erittäin spesifinen raivotautiviruksen vasta-aineille, ja sen havaitsemisraja oli 0,5 IU/ml fluoresoivalla vasta-aineviruksen neutralointitestillä (FAVN) mitattuna. FAVN-testiin verrattuna ICTS:n spesifisyys oli 98,2 % ja herkkyys 90,4 %. ICTS- ja FAVN-testeillä saatujen tulosten välillä oli erinomainen yhdenmukaisuus (kappa = 0,888). Liuskat, jotka säilytettiin 4 °C:ssa muovipussissa kuivausaineen kanssa, säilyttivät spesifisyytensä ja herkkyytensä vähintään 15 kuukautta, ja ympäristön lämpötilassa säilytetyt liuskat säilyivät vakaina 12 kuukautta. Immunokromatografinen testiliuska voi näin ollen olla hyödyllinen kliinisissä laboratorioissa, joilla ei ole erikoislaitteita, ja kenttädiagnostiikassa raivotaudin virusspesifisten vasta-aineiden nopeaa osoittamista varten.

**Tulos**

Nopea immunokromatografinen testiliuska raivotautiviruksen vasta-aineen toteamiseksi

**Esimerkki 1.6025**

Multippeliskleroosi (MS-tauti) alkaa usein sivukammioiden läheisyydestä, joita reunustavat subventrikulaarisen vyöhykkeen (SVZ) esisolut, jotka voivat siirtyä vaurioihin ja osallistua niiden korjaamiseen. Koska MS-taudin aiheuttama tulehdus voi vähentää SVZ:n proliferaatiota ja siten rajoittaa korjautumista, tutkimme galektiini-3:n (Gal-3), joka on tulehdusta edistävä proteiini, roolia. Gal-3:n ilmentyminen lisääntyi ihmisen MS-taudin periventrikulaarisilla alueilla post mortem -aivonäytteissä, ja se oli säännelty ylöspäin periventrikulaarisilla alueilla myös hiiren MS-mallissa, Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksen (TMEV) infektiossa. TMEV lisäsi SVZ:n kemokiinien (CCL2, CCL5, CCL8 ja CXCL10) ilmentymistä villityyppisissä (WT) hiirissä, mutta Gal-3 -/-hiirissä tämä estyi. Vaikka WT-hiirten SVZ:hen tunkeutui TMEV-infektion jälkeen runsaasti CD45+-immuunisoluja, niiden määrä väheni merkittävästi Gal-3 -/-hiirissä. TMEV vähensi myös neuroblastien ja proliferatiivisten SVZ-solujen määrää WT-hiirissä, mutta tämä palautui Gal-3 -/-hiirissä ja korreloi kaksoiskortinia sisältävien neuroblastien lisääntyneiden lukumäärien kanssa corpus callosumissa. Yhteenvetona voidaan todeta, että Gal-3:n menetys esti kemokiinien ilmentymisen, vähensi immuunisolujen migraatiota SVZ:hen, palautti SVZ:n proliferaation ja lisäsi progenitorien määrää corpus callosumissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että Gal-3:lla on keskeinen rooli SVZ:n neurogeenisen kapean alueen vasteen moduloinnissa tässä MS-mallissa.

**Tulos**

Galektiini-3:n menetys vähentää immuunisolujen määrää subventrikulaarisella vyöhykkeellä ja palauttaa proliferaation multippeliskleroosin virusmallissa Graafinen tiivistelmä HHS Public Access

**Esimerkki 1.6026**

Tehokkaiden viruslääkkeiden löytäminen Ebola-virustautien (EVD) hoitamiseksi ja taudin leviämisen minimoimiseksi on ratkaisevan tärkeää. On kehitetty erilaisia solupohjaisia testejä, joilla arvioidaan yhdisteiden aktiivisuutta Ebola-virusta vastaan. Hyvin harvoissa raporteissa käsitellään kuitenkin vaihtelevia määritysolosuhteita, jotka voivat vaikuttaa näistä lääkeseulonnoista saatuihin tuloksiin. Tässä kuvataan vaihtelevia olosuhteita, joita testattiin kehitettäessä solupohjaisia lääkeseulontamäärityksiä, joiden tarkoituksena on tunnistaa yhdisteitä, joilla on Ebola-viruksen vastainen aktiivisuus, käyttäen vakiintuneita solulinjoja ja ihmisen primaarisoluja. Vertailtiin useiden määrityslukemien ja vaihtelevien määritysolosuhteiden, kuten viruksen syöttö, tartunta-aika ja solupassin määrä, vaikutusta, ja arvioitiin vaikutusta 50 ja/tai 90 prosentin eston teholliseen pitoisuuteen (EC 50 , EC 90 ) käyttämällä FDA:n hyväksymää yhdistettä, toremifeenisitraattia. Näissä tutkimuksissa osoitamme, että solupohjaisten määritysolosuhteiden muuttamisella voi olla vaikutusta lääkkeen näennäiseen tehoon EC 50 -arvolla mitattuna. Nämä tulokset tukevat entisestään sitä, että on tärkeää kehittää vakiomuotoisia toimintatapoja luotettavien ja toistettavien in vitro -datasarjojen tuottamiseksi mahdollisille viruslääkkeille.

**Tulos**

Terapeuttisten aineiden testaus solupohjaisissa testeissä: Lääkkeiden näennäiseen tehoon vaikuttavat tekijät.

**Esimerkki 1.6027**

Kuten Sun Tzu kirjoitti teoksessaan Sodankäynnin taito: "Kaikki sodankäynti perustuu petokseen". Hän olisi helposti voinut kuvata muinaista viruksen ja isännän välistä taistelua eikä kiinalaisen sodankäynnin tarua. Viruksen on tartuttava, monistuttava ja levitettävä selviytyäkseen, ja isäntä yrittää estää sen joka vaiheessa. Tätä ikivanhaa taistelua on käyty miljoonia vuosia, ja se on synnyttänyt lukemattoman määrän viruksia, joilla jokaisella on omat ainutlaatuiset tapansa yrittää päihittää isäntä. Jotkin virukset koodaavat proteiineja, jotka suoraan estävät, hajottavat tai muuttavat isännän kulkureittejä, ja jotkin virukset ovat yksinkertaisesti kehittäneet tapoja piiloutua isännän tunnistusjärjestelmältä. Isäntä ei ole tässä taistelussa passiivinen. Se on kehittänyt monimutkaisia reittejä ja redundantteja mekanismeja vastatakseen virusten tunkeutujiin.

**Tulos**

Sodan taito: viruksen ja isännän väliset taistelut HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus

**Esimerkki 1.6028**

Inhalaatioannoksen arvioiminen tarkasti realistisissa olosuhteissa voi parantaa riskinarvioinnin tarkkuutta. Tavanomaisissa menetelmissä, joilla kvantifioidaan aerosolipitoisuuksia, joille alttiit uhrit altistuvat saastuneissa ympäristöissä, käytetään reaaliaikaisia hiukkaslaskureita pitoisuuksien mittaamiseksi ympäristöissä, joissa ei ole asukkaita. Hengityksen aiheuttama ilmavirtaus vaikuttaa vuorovaikutuksessa pitoisuuksiin sieraimissa tai suussa ja muuttaa lopullista altistumista. Tätä aihetta ei ole vielä tutkittu järjestelmällisesti, varsinkaan ohimenevissä päästöissä. Tässä työssä suunniteltiin ja valmistettiin koelaitteisto, johon kuuluu kaksi nukkea. Toinen niistä jäljitteli realistista hengitystä ja toimi alttiina uhrina. Sekä tasaisia että episodisia päästöjä tuotettiin ilmastoidussa ympäristökammiossa, jossa testattiin kahta erilaista ilmanvaihtojärjestelmää. Uhriin kohdistuva skaalattu annos mitattiin eri uloshengitysnopeuksilla ja keuhkotuuletuksella. Kokonaisvaltaisista testeistä saatujen tulosten perusteella voidaan päätellä, että hengityksellä on hyvin merkittävä vaikutus lopulliseen annokseen verrattuna annokseen ilman hengitystä. Suurin osa tuloksista osoittaa, että hengittäminen vähentää hengitysmäärää ja että vähennyksen suuruus kasvaa hengitysnopeuden myötä. Tämä johtuu siitä, että uloshengitysprosessilla on merkittävämpi rooli annostason pienentämisessä kuin sisäänhengityksen aikana tapahtuvalla tehostetulla vaikutuksella. Mitä suurempi hengitystaajuus on, sitä jyrkempi on tuloksena olevan pitoisuuden lasku, mikä johtaa pienempään annokseen. Tulokset osoittavat kuitenkin, että hengitys lisää annosta marginaalisesti, kun keuhkotuuletus on alhainen. Tulokset paljastavat myös, että ilmanvaihtojärjestelmä vaikuttaa myös altistumiseen.

**Tulos**

Kokeellinen tutkimus keuhkotuuletuksen kvantifioimisesta aerosolin inhalaation yhteydessä tasaisen ja episodisen päästön yhteydessä.

**Esimerkki 1.6029**

Virusinfektiot käynnistyvät viruspartikkelin kiinnittymisestä isäntäsolun pinnalla oleviin reseptoreihin. Monilla viruksilla nämä reseptorit ovat glykaaneja, jotka liittyvät joko proteiiniin tai lipidiin. Sialiinihappoon ja sen johdannaisiin päättyvät glykaanit toimivat reseptoreina monille viruksille, mukaan lukien useat ihmisen patogeenit. Yhdessä glykaaniryhmäanalyysien kanssa virusten ja sialyloidattujen oligosakkaridien kompleksien rakenneanalyysit ovat antaneet tietoa kunkin vuorovaikutuksen taustalla olevista parametreista. Tässä vertailemme tällä hetkellä saatavilla olevia rakenteellisia tietoja virusten kiinnittymisproteiineista sialiinihapon ja sen varianttien kanssa. Tavoitteena on määritellä yhteiset tunnistamisparametrit ja tarjota perusta spesifisyyden määräävien tekijöiden ymmärtämiselle. Näistä tiedoista voisi olla hyötyä ennustettaessa sialiinihapon sitoutumiskohtien sijaintia viruksissa, joista rakenteelliset tiedot puuttuvat vielä. Parempi ymmärrys periaatteista, jotka ohjaavat sialiinihapon ja sialyloidun oligosakkaridin tunnistamista, edistäisi myös pyrkimyksiä kehittää tehokkaita viruslääkkeitä.

**Tulos**

Virukset ja sialiinihapot: Sotilaat: Toimintasäännöt

**Esimerkki 1.6030**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) uusiutuminen on edelleen uhka, koska eläinsäiliöihin jäävää taudinaiheuttajaa ei tunneta täysin, ja satunnaisia tapauksia raportoidaan edelleen. Kehitetään korkeat SARS-hyperimmuuniglobuliinin pitoisuudet, jotta voidaan tarjota vaihtoehtoinen keino SARSin ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi tulevaisuudessa. Menetelmät: SARS-koronavirus (CoV) F69 (AY313906) ja Z2-Y3 (AY394989) eristettiin ja tunnistettiin kahdesta eri kantonilaisesta SARS-potilaasta. Immunogeeni valmistettiin SARS-CoV F69 -kannasta. Kuusi tervettä hevosta immunisoitiin neljä kertaa, ja seerumia kerättiin säännöllisesti spesifisten IgG- ja neutraloivien vasta-aineiden profiilin mittaamiseksi käyttämällä epäsuoraa entsyymisidonnaista immunosorbenttimääritystä ja mikroneutralisaatiotestiä. Seerumia kerättiin suuria määriä huipun kohdalta, jolloin IgG saostettiin ammoniumsulfaatilla ja sulatettiin sen jälkeen pepsiinillä. Tuote puhdistettiin sitten anioninvaihtokromatografialla F(ab')2-fragmenttien saamiseksi. Tulokset: Spesifisen IgG:n ja neutraloivien vasta-aineiden titterit saavuttivat huippunsa noin viikolla 7 ensimmäisen immunisoinnin jälkeen, ja niiden maksimiarvo oli 1:14210. Huipun aikaan kerätyt seerumit puhdistettiin. Yhdestä litrasta antiseerumia saatiin noin 15 g F(ab') 2 -fragmenttia, jonka puhtaus oli yli 90 % ja titteri 1:5120. Fragmentti pystyi neutraloimaan myös toisen kannan (SARS-CoV Z2-Y3). Päätelmät: Tämä tutkimus tarjoaa toteuttamiskelpoisen strategian SARS-koronavirustartunnan ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi hevosen hyperimmuuniglobuliinilla, jonka tarkoituksena on torjua SARSin mahdollinen uusiutuminen.

**Tulos**

Hevosen hyperimmuuniglobuliini F(ab') 2:n valmistaminen ja kehittäminen vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää aiheuttavaa koronavirusta 1 vastaan.

**Esimerkki 1.6031**

Hengitysteiden immunisointi on houkutteleva tapa tuottaa systeemisiä ja limakalvoja suojaavia muistivasteet, joita tarvitaan limakalvojen välityksellä tarttuvien infektioiden ehkäisemiseksi. Muisti-T-soluvasteiden ohjauksen molekyyli- ja solumekanismeja ei kuitenkaan vielä tunneta riittävästi. Tässä tutkimuksessa selvitimme hengitysteiden makrofagien (MU) roolia CD4-T-soluvasteiden säätelyssä rekombinantti-adenoviruspohjaisille (rAd) rokotteille. Osoitimme, että rAd:n intranasaalinen (i.n.) rokottaminen indusoi hengitysteiden MU:n ja verenkierron monosyyttien migraatiota ja kerääntymistä mediastinaalisiin imusolmukkeisiin ja keuhkoparenkyymiin. Hengitysteiden MU:n vaikutuksesta CD4 T-soluilla oli hidas proliferaatiokinetiikka ja lisääntynyt taipumus tuottaa keskushermostomuistivasteiden sijaan efektorimuistivasteiden CD4 T-soluvasteet in vitro ja in vivo. Vastaavasti MU:n vähentäminen klodronaattia sisältävällä liposomilla ennen i.n.-immunisointia lisäsi merkittävästi CD4 T-solujen proliferaatiota ja lisäsi CD4-muistia muistavien T-solujen esiintymistiheyttä hengitysteiden luumenissa, mikä osoittaa, että MU toimii aluksi negatiivisena säätelijänä, joka rajoittaa limakalvon kudosresidenssissä olevien muistia muistavien CD4 T-solujen muodostumista. Klodronaattia sisältävä liposomiannos i.n.-immunisaation jälkeen vähensi kuitenkin huomattavasti muistin CD4 T-solujen taajuuksia hengitysteiden luumenissa ja pernassa, mikä osoittaa, että hengitysteiden MU ja mahdollisesti kiertävät monosyytit ovat kriittisesti välttämättömiä pitkäaikaisten muistin CD4 T-solujen ylläpitämiseksi. Yhteenlaskettuna tietomme osoittavat, että rAd:n aiheuttamia limakalvojen CD4 T -muistivasteiden toimintaa säätelevät hengitysteiden MU ja/tai monosyytit useissa vaiheissa.

**Tulos**

Hengitysteiden makrofagit säätelevät CD4 T-muistivasteiden syntymistä limakalvoimmunisaatiossa rekombinantti-adenoviruspohjaisilla rokotteilla.

**Esimerkki 1.6032**

Ihmiset, jotka saavat primaarisen denguevirusinfektion (DENV), kehittävät vasta-aineita, jotka neutralisoivat ensisijaisesti infektion aiheuttaneen homologisen serotyypin. Sairastuneet yksilöt tuottavat myös ristiinreagoivia vasta-aineita heterologisia DENV-serotyyppejä vastaan, jotka eivät ole neutraloivia. Ristireagoivat, ei-neutraloivat Dengue-vasta-aineet voivat lisätä Fc-reseptoria kantavien solujen infektiota ja mahdollisesti pahentaa tautia. Ihmisen vasta-aineen todellisia sitoutumiskohtia DENV-hiukkasessa ei ole tarkkaan määritelty. Luonnehdimme polyklonaalisten seerumin vasta-aineiden ja muistin B-soluista peräisin olevien monoklonaalisten vasta-aineiden (hMAbs) spesifisyyttä ja neutralointitehoa kahdelta primaariselle DENV-infektiolle altistuneelta henkilöltä. Useimmat DENV-spesifiset hMAbit olivat serotyyppiristiriitaisia ja heikosti neutraloivia. Lisäksi monet hMAbit sitoutuivat viruksen premembraaniproteiiniin ja muihin viruksen kohtiin, jotka eivät säilyneet, kun viruksen kuoriproteiinia tuotettiin liukoisena, rekombinanttiantigeeninä (rE-proteiini). Muuttamalla seulontamenettelyä siten, että havaitsimme harvinaiset vasta-aineet, jotka sitoutuivat rE:hen, pystyimme kuitenkin eristämään ja kartoittamaan ihmisen vasta-aineet, jotka neutraloivat voimakkaasti DENV:n homologisen serotyypin. MAbs-tuloksemme osoittavat, että näillä kahdella primaarisille DENV-infektioille altistuneella henkilöllä pieni osa kokonaisvasta-ainevasteesta oli vastuussa viruksen neutraloinnista.

**Tulos**

Ensisijaiselle Dengue-virusinfektiolle altistuneiden henkilöiden vasta-ainevasteen syvällinen analyysi.

**Esimerkki 1.6033**

Antibioottiresistenssi on yhä laajeneva epidemia, joka edellyttää nopeaa tunnistamista ja profilointia, jotta voidaan toteuttaa asianmukaisia ja oikea-aikaisia hoitotoimenpiteitä ja hillitsemisstrategioita. Tässä yhteydessä siprofloksasiini on osa ensilinjan vastatoimia lukuisia erittäin herkkiä bakteereja vastaan. Merkittävää resistenssiä voi esiintyä yhden nukleotidin polymorfismien (SNP) ja deleetioiden kautta siprofloksasiinin kohdegeeneissä. Ihannetapauksessa siprofloksasiinin käyttöä edeltää AR-määritys, jotta vältetään antibiootin liikakäyttö tai väärinkäyttö. Tässä kuvataan 44 yksisäikeisen molekyyli-inversiokoettimen (MIP) paneelin kehittämistä ja arviointia yhdistettynä seuraavan sukupolven sekvensointiin (NGS) sellaisten geneettisten varianttien havaitsemiseksi, joiden tiedetään aiheuttavan siprofloksasiiniresistenssiä Bacillus anthraciksessa, Yersinia pestiksessä ja Francisella tularensiksessa. Sekvensointitulokset osoittavat, että MIP:t kaappaavat ja monistavat kiinnostuksen kohteena olevia alueita merkittävällä kattavuudella. Geneettisestä variantista riippuen korkean läpimenon yhdistetyn sekvensoinnin havaitsemisrajat (LOD) vaihtelivat noin 300-1800 syötetyn genomin kopion välillä. LOD-arvot kasvoivat 10-kertaisiksi, kun mukana oli kontaminoitunutta ihmisen genomin DNA:ta. Lisäksi osoitamme, että MIP:iä voidaan käyttää rikastusvaiheena korkean resoluution sulatuksen (HRM) reaaliaikaisessa PCR:ssä, joka on herkkä määritys, jossa vastausaika on nopea. Kaiken kaikkiaan tämä teknologia on monikomponenttinen, ennakkoon tapahtuva rikastaminen, jota voidaan soveltaa useiden myöhemmän vaiheen molekyylimääritysten kanssa kohdennettujen geneettisten alueiden havaitsemiseksi.

**Tulos**

Kohdennettu seuraavan sukupolven sekvensointi siprofloksasiiniresistenssimarkkereiden havaitsemiseksi käyttäen molekyyli-inversioantureita OPEN

**Esimerkki 1.6034**

Tutkittaessa GLTSCR2:n roolia solujen synnynnäisessä immuunivasteessa virusinfektioon havaittiin, että GLTSCR2 tuki rhabdoviruksen, paramyxoviruksen ja coronaviruksen viruksen replikaatiota soluissa. Virusinfektio indusoi GLTSCR2:n translokaation ytimestä sytoplasmaan, mikä mahdollisti GLTSCR2:n heikentävän tyypin I interferonin IFN-β:tä ja tukevan viruksen replikaatiota. Sytoplasminen GLTSCR2 pystyi olemaan vuorovaikutuksessa retinohappoindusoituvan geenin I (RIG-I) ja ubikitiinispesifisen proteaasi 15:n (USP15) kanssa, ja kolmoisvuorovaikutus indusoi USP15:n aktiivisuuden poistamaan RIG-I:n K63-sidonnaisen ubikitinaation, mikä johti RIG-I:n ja IFN-β:n heikentymiseen. GLTSCR2:n sytoplasman translokaation estäminen poistamalla sen ydinvientisekvenssi (NES) kumosi sen kyvyn heikentää IFN-β:tä ja tukea viruksen replikaatiota. GLTSCR2:n välittämä RIG-I:n ja IFN-β:n heikentäminen johti isäntäsolujen synnynnäisen immuunivasteen lieventymiseen virusinfektiolle. Tuloksemme osoittivat, että GLTSCR2 vaikutti tehokkaaseen virusreplikaatioon, ja GLTSCR2:ta olisi pidettävä mahdollisena kohteena virusinfektion terapeuttisessa hallinnassa. Sisäsyntyinen immuniteetti on ratkaisevan tärkeä isännän puolustautumisessa patogeenejä vastaan, ja tyypin I interferoni (IFN) on solujen antiviraalisen vasteen ydin 1-5 . Virusinfektion yhteydessä isännän hahmontunnistusreseptorit (PRR), kuten retinohapon indusoimat RIG-I:n (RIG-I) kaltaiset reseptorit (RLR), pystyvät havaitsemaan virusnukleiinihapot ja käynnistämään sarjan solusignaaleja, jotka johtavat tyypin I IFN:n ja proinflammatoristen sytokiinien induktioon 2-5 . RIG-I, joka on RLR-perheen jäsen, on vuorovaikutuksessa viruksen RNA:n kanssa ja rekrytoi mitokondrioihin liittyvän virusstimulaattorin (MAVS, tunnetaan myös nimillä IPS-1, Cardif ja VISA) 6,7 . MAVS rekrytoi tuumorinekroosireseptoriin assosioituneen tekijän 3 (TRAF3), joka johtaa TRAF3:n lysiini 63 (K63) -linkitettyyn auto-ubikvitinaatioon, joka tarjoaa telakoitumispaikkoja TANK-sitoutumiskinaasi 1/I kappa-B-kinaasi epsilon -kompleksille (TANK binding kinase 1/I kappa-B kinase epsilon, TBK1/IKKε ) 8-10 . Tämä kompleksi käy läpi autofosforylaatiovälitteisen aktivaation, joka johtaa tyypin I IFN:n säätelytekijän IRF3:n tai/ja IRF7:n fosforylointiin ja aktivoitumiseen, jolloin muodostuu homo- tai heterodimeerejä, jotka translokoituvat ytimeen tyypin I IFN:n indusoimiseksi 10,11 . Kompleksi aktivoi myös kanonisen IKK:n NF-κ B:n aktivoimiseksi proinflammatoristen sytokiinien indusoimiseksi 12 . Tutkimukset osoittivat myös, että RIG-I:n defosforylaatio (Thr170) fosfataasi PP1 α /γ:n 13 toimesta ja RIG-I:n K63-sidonnainen ubikitinaatio (Lys172) ubikitiini E3-ligaasi TRIM25:n 14 ja TRIM4:n 15 toimesta johtavat RIG-I:n aktivoitumiseen ja tyypin I IFN:n tuotantoon. Tutkimukset ovat osoittaneet, että virusinfektio, mukaan lukien rabdovirus, paramyxovirus, koronavirus ja herpesvirus, voi kumota RIG-I:stä riippuvaisen IFN:n antiviraalisen vasteen 16 . Rabiesvirus kuuluu rabiesvirusten heimoon, ja rabiesviruksen (Ni-kanta) ilmentämän N-proteiinin tehtävänä on kiertää RIG-I:n ja RIG-I-välitteisen synnynnäisen immuniteetin aktivoituminen 17 . Hengitysteiden synktiovirus (RSV) kuuluu Paramyxoviridae-heimoon, ja RSV:n ilmentämä ei-rakenteellinen NS2-proteiini estää IFN-transkriptiota, joka indusoituu sitoutumalla RIG-I:hen ja estämällä sen vuorovaikutusta alempana olevan komponentin MAVS:n kanssa 18 . Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) kuuluu Coronaviridae-heimoon, ja PEDV:n ilmentämä papaiinin kaltainen proteaasi 2 (PLP2), jolla on deubiqutinaasi (DUB) -aktiivisuus, vähentää sekä K48- että K63-sidoksissa olevia polyubikitiiniketjuja ja estää RIG-I:n aktivoimaa IFN-ekspressiota 19 . Herpes simplex -viruksen tyypin 1 (HSV-1) ilmentämä US11-proteiini vastustaa IFN-β-tuotantoa sitomalla RIG-I:tä 20 . Kaposin sarkooma-assosioituneen herpesviruksen (KSHV) ilmentämä ORF64, joka on tegumenttiproteiini, jolla on DUB-aktiivisuus, estää tyypin I IFN-signalointia estämällä RIG-I:n ubikitinaation 21 . Solun ubikitiinispesifiset proteaasit (USP:t), jotka ovat DUB:n 22 alaryhmä, säätelevät RIG-I:n ubikitinaatiota 23 . USP21 ja USP15 poistavat K63-sidoksissa olevia polyubikitiiniketjuja RIG-I:stä ja estävät RIG-I:n kyvyn indusoida IFN-β:tä 24,25 . USP15

**Tulos**

Nukleolaarinen proteiini GLTSCR2 on välttämätön tehokkaalle virusreplikaatiolle OPEN OPEN

**Esimerkki 1.6035**

Naudan ternimaidon immunoglobuliinien biologisena tehtävänä on antaa vastasyntyneelle vasikalle riittävä passiivinen immuunisuoja mikrobiologisia infektioita vastaan. Tuotantoeläimille suunniteltuja immunoglobuliinivalmisteita on kaupallisesti saatavilla, ja joitakin ternimaitopohjaisia valmisteita markkinoidaan myös ihmisille ravintolisinä. Tiettyä patogeenistä mikro-organismia vastaan spesifisten vasta-aineiden pitoisuutta ternimaidossa ja maidossa voidaan nostaa immunisoimalla lehmiä kyseisellä patogeenillä tai sen antigeenillä. Bioseparointi- ja kromatografiatekniikoiden kehittyminen on mahdollistanut näiden vasta-aineiden fraktioinnin ja rikastamisen sekä niin sanottujen hyperimmuuni ternimaito- tai maitovalmisteiden valmistamisen. Niiden tehoa erilaisten mikrobi-infektioiden ehkäisyssä ja hoidossa on arvioitu lukuisissa tutkimuksissa. Immuunimaitovalmisteet ovat osoittautuneet tehokkaiksi ennaltaehkäisyssä erilaisten ruoansulatuskanavan patogeenien aiheuttamia infektioita vastaan. Niiden terapeuttinen teho näyttää kuitenkin olevan rajallisempi. Markkinoilla on jo muutamia kaupallisia immuunimaitovalmisteita, ja lähivuosina on odotettavissa lisää sovelluksia. Tässä artikkelissa tarkastellaan naudan immunoglobuliinien eristämistekniikoiden viimeaikaista kehitystä sekä kolostraali- ja immuunimaitovalmisteiden käyttöä erilaisten mikrobiologisten tartuntatautien torjunnassa ihmisillä. r r.

**Tulos**

Maidon immunoglobuliinit terveyden edistämiseksi

**Esimerkki 1.6036**

Vastikään tunnistettu koronavirus, joka tunnetaan nimellä 2019-nCoV, on aiheuttanut vakavan maailmanlaajuisen terveysuhan. Viimeisimmän raportin (18.2.2020) mukaan se on tartuttanut maailmanlaajuisesti yli 72 000 ihmistä ja johtanut yli 1016 ihmisen kuolemaan Kiinassa. Vuoden 2019 uusi koronaviruksen proteomi linjattiin kuratoituun virusten immunogeenisten peptidien tietokantaan. Havaittujen peptidien immunogeenisuutta ja niiden sitoutumispotentiaalia HLA-alleeleihin ennustettiin immunogeenisuutta ennustavilla malleilla ja NetMHCpan 4.0:lla. Raportoimme kattavan luettelon Tulokset: in silico -immunogeenisten peptidien tunnistamisesta, joita voidaan käyttää potentiaalisina kohteina vuoden 2019 uuden koronaviruksen (2019-nCoV) rokotekehityksessä. Ensinnäkin löysimme 28 nCoV-peptidiä, jotka ovat identtisiä vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS CoV) kanssa ja jotka on aiemmin luonnehdittu immunogeenisiksi T-solumäärityksillä. Toiseksi tunnistimme 48 nCoV-peptidiä, joilla oli suuri samankaltaisuus The Immune Epitope Database (IEDB) -tietokantaan talletettujen immunogeenisten peptidien kanssa. Lopuksi teimme de novo -haun 2019 nCoV:n 9-meripeptideistä, jotka i) sitoutuvat yleisiin HLA-alleeleihin kiinalaisessa ja eurooppalaisessa väestössä ja ii) joilla on T-solureseptorin (TCR) tunnistuspotentiaali, käyttämällä asemapainomatriiseja ja hiljattain kehitettyä immunogeenisuusalgoritmia iPrediä, ja tunnistimme yhteensä 63 peptidiä, joilla on korkea immunogeenisuuspotentiaali. Kun otetaan huomioon, että aikaa ja resursseja rokotteen ja johtopäätökset: hoitojen kehittämiseksi 2019-nCoV:tä varten on rajallisesti, työmme tarjoaa lyhyen luettelon ehdokkaista kokeellista validointia varten ja voi siten nopeuttaa kehitystyötä.

**Tulos**

Open Peer Review identification of vaccine targets for 2019-nCoV In silico [versio 1; vertaisarviointi: 2 hyväksytty] , The Francis Crick v1

**Esimerkki 1.6037**

Analysoimme COVID-19:n aiheuttamien sairaalahoitotapausten ajallista kehitystä Belgiassa. Sairaalahoitotapausten lisääntyminen on johdonmukaista eksponentiaalisen alkuvaiheen ja sitä seuraavan potenssilakiin perustuvan kasvun kanssa. Jälkimmäisen osalta arvioimme potenssilakieksponentiksi ≈ 2,2, mikä vastaa COVID-19:n kasvukinetiikkaa Kiinassa ja on osoitus epidemian taustalla olevasta pienen maailman verkostorakenteesta. Lopuksi sovitamme SIR-X-mallin kokeelliseen aineistoon ja arvioimme hillintäpolitiikkojen vaikutusta verrattuna niiden vaikutukseen Kiinassa. Tämä malli viittaa siihen, että perusmonistumisnopeus on vähentynyt merkittävästi, mutta tartunnalta eristettyjen alttiiden yksilöiden määrä on hyvin pieni. SIR-X-mallin sovituksen perusteella analysoimme COVID-19-kuolleisuutta ja tehohoitoa tarvitsevien potilaiden määrää ajan myötä.

**Tulos**

COVID-19:n leviämisen skaalausanalyysi belgialaisten sairaalahoitoa koskevien tietojen perusteella.

**Esimerkki 1.6038**

Koronavirukset ovat positiivisjuosteisia RNA-viruksia, jotka kääntävät genominsa RNA:ta polyproteiineiksi, jotka prosessoidaan co- ja posttranslationaalisesti välituotteiksi ja kypsiksi replikaasin ei-rakenteellisiksi proteiineiksi (nsp). Hiiren hepatiittiviruksessa (MHV) nsp:t 1, 2 ja 3 prosessoidaan kahden papaiinin kaltaisen proteinaasiaktiivisuuden avulla nsp3:n sisällä (PLP1 ja PLP2) nsp1:n, nsp2-3-välikappaleen sekä kypsien nsp2:n ja nsp3:n tuottamiseksi. Sen määrittämiseksi, mikä rooli nsp2:n ja nsp3:n välillä tapahtuvalla prosessoinnilla pilkkomispaikassa 2 (CS2) ja PLP1-proteinaasiaktiivisuudella on replikaatiossa, MHV:n genomiin lisättiin mutaatioita CS2:ssa, CS1:ssä ja CS2:ssa sekä PLP1:n katalyyttisessä paikassa, yksin ja yhdessä. Mutaatiovirusten, joiden CS2:n pilkkomiskohta oli poistettu, kasvu ja RNA-synteesi viivästyivät, mutta ne kasvoivat villin tyypin mukaisiin tittereihin, jotka olivat >10 7 PFU/ml. Mutanttivirukset, joissa sekä CS1 että CS2 oli poistettu, osoittivat sekä kasvun viivästymistä että viruksen huipputitterin laskua ϳ10 4 PFU/ml:iin. PLP1:n katalyyttisten jäännösten inaktivointi johti mutanttivirukseen, joka ei prosessoinut CS1:ssä eikä CS2:ssa ja jonka kasvu oli vakavasti heikentynyt, sillä se saavutti vain 10 2 PFU/ml. Kun kuitenkin sekä CS1 että CS2 deletoitiin inaktivoidun PLP1:n läsnä ollessa, tuloksena syntyneen mutanttiviruksen kasvu kompensoitui osittain ja oli verrattavissa CS1- ja CS2-deletointimutaation mutantin kasvuun. Nämä tulokset osoittavat, että PLP1:n ja CS1:n ja CS2:n vuorovaikutukset ovat kriittisiä proteiinien prosessoinnin kannalta, ja viittaavat siihen, että vuorovaikutuksilla on erityinen rooli nsp1:n, 2:n ja 3:n toimintojen säätelyssä viruksen RNA-synteesissä.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen replikaatiota säätelee papaiinin kaltainen proteinaasi 1, joka käsittelee ei-rakenteellisia proteiineja 1, 2 ja 3. ᰔ

**Esimerkki 1.6039**

Yhteisöstä tarttuvat hengitystievirukset (CARV) ovat yleisiä taudinaiheuttajia keuhkonsiirron saaneilla henkilöillä. Näiden virusten aiheuttamiin infektioihin liittyy useita komplikaatioita, kuten nuha, nielutulehdus, keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume, hengitysvajaus ja jopa kuolema. CARV:t on myös yhä useammin tunnustettu akuutin hyljinnän (AR) ja bronkioliitti obliterans -oireyhtymän (BOS) riskitekijäksi. Uudemmat diagnoositekniikat ovat parantaneet diagnoosin tarkkuutta, mutta CARV:n todistetut hoitovaihtoehdot ovat rajalliset. CARV-infektioihin liittyvien immuunivasteiden ja allograftin toimintahäiriöiden ymmärtämistä on lisättävä, jotta voidaan kehittää uusia hoitostrategioita, joilla voidaan vähentää näiden infektioiden aiheuttamaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta.

**Tulos**

Hengitysteiden virusinfektiot keuhkonsiirron jälkeen

**Esimerkki 1.6040**

Säikeenvaihtonukleiinihappopiiriä voidaan käyttää isotermisten nukleiinihappovahvistustuotteiden muuntamiseen signaaleiksi, jotka voidaan lukea tavallisella verensokerimittarilla. Silmukkavälitteistä isotermistä amplifikaatiota (LAMP) rajoittaa epäspesifisten tuotteiden kertyminen, mutta nukleiinihappopiiriä voidaan käyttää spesifisten amplikonien koettelemiseen ja erottamiseen. Yhdistämällä tämä korkean lämpötilan isoterminen amplifikaatiomenetelmä termostabiiliin invertaasiin voimme suoraan muuntaa Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen ja Zairen ebolaviruksen mallit glukoosisignaaleiksi, ja herkkyys on niinkin alhainen kuin 20-100 kopiota/μ l, mikä vastaa atto-molaarista (tai matalaa zepto-moolia). Solulysaateista ja synteettisistä templaateista peräisin oleva virus voitiin helposti monistaa ja havaita jopa ysköksestä tai syljestä. OR-portti, joka laukesi koordinoidusti virusamplikonien yhteydessä, takasi lisäksi viruksen virheettömän havaitsemisen. Kuvatulla menetelmällä on potentiaalia nopeuttaa hoitopaikkasovelluksia, sillä biologiset näytteet voitaisiin levittää anturiin, joka sitten liitettäisiin suoraan valmiiseen, hyväksyttyyn lääkinnälliseen laitteeseen. Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) kuuluu ihmisen betakoronavirusten perheeseen, jotka ovat suuria positiivisjuosteisia RNA-viruksia, joiden genomit ovat tyypillisesti kooltaan ~27 - ~31 kb. Ensimmäinen MERS-CoV-infektiotapaus tunnistettiin vuonna 2012 saudiarabialaisessa potilaassa, joka kuoli vaikeaan hengitystiesairauteen 1-3 . Sen jälkeen tartunta on levinnyt maailmanlaajuisesti, ja vuoden 2014 puoliväliin mennessä se oli aiheuttanut 614 laboratoriossa vahvistettua tapausta ja 181 kuolemantapausta 2,4,5 . MERS-CoV on siten yksi vakavimmista ilmaantuvista viruspatogeeneistä sen sukulaisen SARS-CoV:n jälkeen 6 . Jotta infektioiden leviäminen voidaan hallita ja hoito saada ajoissa, MERS-CoV:n herkkä ja spesifinen toteaminen hoitopaikassa tai hoitopisteessä on erittäin tärkeää. Kliinisessä diagnostiikassa on käytetty menestyksekkäästi menetelmiä, kuten immunofluoresenssimäärityksiä (jotka kohdistuvat MERS-CoV:n N- ja S-proteiineihin) 7 ja reaaliaikaista käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR, joka kohdistuu viruksen geeneihin ORF1A:ssa, ORF1B:ssä ja upE:ssä tai niiden läheisyydessä) 8-10 , mutta näitä menetelmiä ei ole helppo sovittaa hoitopistekäyttöön. MERS-CoV:lle voidaan mahdollisesti kehittää yksinkertainen molekyylimääritys, joka perustuu isotermisten amplifikaatioreaktioiden 11-16, kuten silmukkavälitteisen isotermisen amplifikaation (LAMP), hienoon herkkyyteen ja äärimmäiseen yksinkertaisuuteen. LAMP-menetelmällä saadaan aikaan jopa 10 10 -kertainen amplifikaatio 10 minuutista kahteen tuntiin 17,18 . Valitettavasti LAMP tuottaa myös monia epäspesifisiä amplikoneja, jotka usein tuottavat vääriä positiivisia tuloksia, ja tämän vuoksi sen potentiaalia hoitopistemäärityksissä ei ole hyödynnetty. Olemme hiljattain havainneet, että sekvenssispesifisten nukleiinihapposäikeiden vaihtoreaktioiden avulla voidaan tehokkaasti erottaa spesifiset ja epäspesifiset LAMP-amplikonit toisistaan [19] [20] [21] . Osoitamme nyt, että LAMP-reaktioista voidaan tehdä käyttäjäystävällisiä ja kenttäpohjaisia integroimalla LAMP, säikeenvaihtosignaalin siirto ja kaupallisesti saatavilla oleva laite, glukometri, patogeenien havaitsemiseen. Lu:n ryhmä on ollut edelläkävijä glukometrin käyttämisessä muiden kuin glukoosikohteiden seurannassa ja mukauttanut tämän laitteen kokaiinin, ATP:n ja metalli-ionien aptameeri- tai DNA-entsyymipohjaiseen havaitsemiseen 22-25 . Nämä ja muut pyrkimykset 26-30 innoittivat molekyylidiagnostiikan yleistettävämpää lähestymistapaa. Termostabiilin invertaasin lisäämisen ansiosta kaikki reaktiot voidaan suorittaa samassa putkessa laajalla lämpötila-alueella, ja formaatin yksinkertaisuus mahdollistaa lopulta atto-molaarisen (tai alhaisen zepto-molaarisen) patogeenien, kuten MERS-CoV:n tai Zairen ebolaviruksen (ZEBOV tai Zairen ebola), havaitsemisen jopa sylki- tai ysköksenäytteistä. Säikeenvaihtoreaktiot takaavat alhaisen väärien positiivisten tulosten määrän, kun taas OR-portin käyttö suojaa vääriltä negatiivisilta löydöksiltä. Lisäksi reaktiokomponentit ovat modulaarisia, ja ne voidaan helposti mukauttaa erilaisiin protokolliin, jotka kattavat erilaiset reaktiolämpötilat, ajat, tilavuudet ja reagenssien säilytyksen oikut.

**Tulos**

Molekyylidiagnostiikan makea piste: Isotermisen vahvistuksen ja säikeenvaihtopiirien kytkeminen glukometrimittareihin OPEN

**Esimerkki 1.6041**

Vertailimme FilmArray RP (Idaho Technology, Inc., Salt Lake City, UT) ja xTAG RVP (Luminex Corporation, Toronto, Kanada) -monitahoista hengitystievirus-PCR-menetelmää hengitystievirusten havaitsemiseksi 200 potilasnäytteen joukosta, jotka oli pakastettu ؊70 °C:ssa sen jälkeen, kun tavanomaiset virusviljely- ja antigeenin havaitsemismenetelmät oli tehty. Molemmilla järjestelmillä havaittiin 40-50 prosenttia enemmän viruksia kuin perinteisillä menetelmillä, pääasiassa rinoviruksia ja ihmisen metapneumoviruksia. FilmArray RP havaitsi huomattavasti enemmän kokonaisviruksia joko yksinään tai osana sekainfektioita kuin xTAG RVP -järjestelmä sekä lisäksi 21,6 prosenttia enemmän hengitysteiden syncytialaviruksia. xTAG RVP vaatii 5-6 tuntia, johon sisältyy 2,5-3 tuntia käytännön työtä, kun taas FilmArray RP kestää noin tunnin, johon sisältyy 3-5 minuuttia käytännön työtä, joten se on paljon helpompi suorittaa.

**Tulos**

Kahden multipleksimenetelmän vertailu hengitystievirusten havaitsemiseksi: FilmArray RP ja xTAG RVP ᰔ † †

**Esimerkki 1.6042**

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. Kuva 57-1 Ohutsuolen toiminnallinen anatomia. A, Ohutsuolen anatominen järjestely. B, Ohutsuoli on periaatteessa putki, jonka serosapinta on viskeraalisen vatsakalvon peittämä ja sisäpuolinen absorptio- ja ruoansulatuskanavan pinta, limakalvo. C, Ulomman seroosan alla pitkittäiset ja pyöreät lihaskerrokset tuottavat peristalttisia ja segmentaalisia supistuksia, joiden avulla lumen sisältö liikkuu ja sekoittuu. Submucosassa on runsaasti veri- ja imusuonia. Limakalvo koostuu ohuesta muscularis mucosasta, lamina propria ja pylväsmäisestä epiteelistä; se on poimuttunut poimuiksi ja sitä peittävät sormimaiset suonikalvot, jotka lisäävät ruoansulatuskanavan ja imeytymiskyvyn pinta-alaa. D, Enterosyytit, jotka irtoavat villuksen kärjestä mutta korvautuvat jatkuvasti kryptasolujen jakautumisen kautta, ovat ravintoaineiden sulatus- ja imeytymispaikka. Sappisolut erittävät suojaavaa limaa. Vesiliukoiset ravintoaineet kulkeutuvat lamina proprian runsaaseen kapillaariverkostoon, ja rasva kulkeutuu kylomikroneina maitiaisiin. Lamina proprian immunosyytit osallistuvat suvaitsevaisuuden ylläpitämiseen luminaalisia antigeenejä kohtaan. E, Enterosyytin luminaalinen kalvo on heitetty mikrovilliksi kutsutuiksi prosesseiksi, jotka lisäävät luminaalista pinta-alaa. Enterosyyttien väliset tiiviit liitokset ylläpitävät epiteelin eheyttä. Imeytyneet ravintoaineet kulkeutuvat enterosyytistä solujen väliseen tilaan jaettavaksi elimistöön. F, Kaavio mikrovilluksesta, jossa näkyy fosfolipidisolukalvoon ankkuroituneet ja suolen luumeniin työntyvät ruoansulatushydrolaasit. Kalvossa olevien kuljettajaproteiinien uskotaan toimivan "huokosina", jotka kuljettavat ravintoaineita kalvon läpi niiden rakenteen konformaatiomuutosten avulla, jotka usein aiheutuvat natriumin sisäänvirtauksesta energian käytön kustannuksella basolateraalisen kalvon Na/K-adenosiinitrifosfataasin (ATPaasi) kautta.

**Tulos**

Ohutsuolen rakenne ja toiminta

**Esimerkki 1.6043**

Yksisivuista luonnollista ilmanvaihtoa tutkittiin numeerisesti kelluvuuden ja tuulen vaikutuksen määrittämiseksi epäpuhtauksien ristikkäiseen siirtymiseen tarkastelemalla kuutta monikerroksisissa rakennuksissa yleisesti esiintyvää ikkunatyyppiä. Tutkimuksen tavoitteena oli ennustaa kaasumaisten epäpuhtauksien kulkeutuminen käyttämällä laskennallista nestedynamiikkaa, joka perustuu Reynoldsin keskiarvoistettuihin Navier-Stokesin yhtälöihin ja k-ω-turbulenssiyhtälöihin. Tulokset osoittivat, että ilmanvaihtonopeudet yleensä kasvoivat tuulen nopeuden kasvaessa, jos kelluvuuden ja tuulen vaikutuksia ei estetty; kuitenkin takaisinvirtaussuhde, joka edustaa muihin kerroksiin takaisinvirtaavan ilman osuutta, ja vastaava tartuntariski pienenivät. Jos viruksen lähde sijaitsi keskeisessä kerroksessa, tartuntariski oli suurin lähimpänä lähdettä olevissa kerroksissa. Eri ikkunatyyppejä tarkasteltiin myös sen määrittämiseksi, miten tehokkaasti ne pystyvät hallitsemaan ristikkäistä leviämistä ja tartuntariskiä riippuen lähteen sijainnista ja liikkeellepanevasta voimasta (esim. kelluvuus ja tuuli).

**Tulos**

Numeerinen tutkimus kaasumaisten epäpuhtauksien kulkeutumisesta poikkisuuntaisen luonnollisen ilmanvaihdon yhteydessä, jota ohjaavat kelluvuus ja tuuli.

**Esimerkki 1.6044**

Useimpien kasvivirusten kapsidit ovat yksinkertaisia ja vankkoja rakenteita, jotka koostuvat yhden tai muutaman proteiinialayksikön useista kopioista, jotka on järjestetty joko ikosaedrisesti tai helikaalisesti symmetrisesti. Monissa tapauksissa kapsidit voidaan tuottaa suuria määriä joko kasvien infektoimalla tai ilmentämällä alayksikkö(i)ä erilaisissa heterologisissa järjestelmissä. Suhteellisen yksinkertaisuutensa, stabiilisuutensa ja helppotuottoisuutensa vuoksi kasvivirushiukkaset tai viruksen kaltaiset hiukkaset (VLP:t) ovat herättäneet huomiota mahdollisina reagensseina bionanoteknologian sovelluksissa. Tämän seurauksena kasvivirushiukkasia on muokattu sekä geneettisesti että kemiallisesti, niitä on käytetty vieraan materiaalin kapselointiin ja niitä on sisällytetty supramolekyylirakenteisiin.

**Tulos**

Kasvivirusten sovellukset bionanoteknologiassa

**Esimerkki 1.6045**

Waumans Y, Baerts L, Kehoe K, Lambeir A-M ja De Meester I (2015) Dipeptidyylipeptidaasiperhe, prolyylioligopeptidaasi ja prolyylikarboksypeptidaasi immuunijärjestelmässä ja tulehdussairauksissa, mukaan lukien ateroskleroosi. Viimeisten 20 vuoden aikana tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet dipeptidyylipeptidaasi (DPP) IV:n ja sen perheenjäsenten osallistuvan moniin prosesseihin ja erilaisiin immuunijärjestelmän patologioihin. Useimmat tutkimukset ovat keskittyneet joko DPPIV:hen tai vain muutamaan sen perheenjäseneen. On kuitenkin tärkeää tarkastella koko DPP-perhettä, kun keskustellaan jostakin sen jäsenestä. Perheen jäsenten välillä on huomattavaa päällekkäisyyttä niiden substraattispesifisyyden, inhibiittorien ja toimintojen suhteen. Tässä katsauksessa käsitellään kattavasti prolyylispesifisten peptidaasien DPPIV, FAP, DPP8, DPP9, dipeptidyylipeptidaasi II:n, prolyylikarboksypeptidaasin ja prolyylioligopeptidaasin roolia immuunijärjestelmässä ja sen sairauksissa. Tuomme esiin mahdollisia terapeuttisia kohteita ateroskleroosin ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi, sillä ateroskleroosi on tulehduksen ja sydän- ja verisuonitautien rajapinnalla. Avainsanat: dipeptidyylipeptidaasi, prolyylioligopeptidaasi, fibroblastien aktivointiproteiini α α, prolyylikarboksypeptidaasi, tulehdus, immunofysiologia, ateroskleroosi Frontiers in Immunology | www.frontiersin.org Elokuu 2015 | Nide 6 | Artikkeli 387 KUVA 1 | DPP-perhe. Yhteenveto kaikkien DPP-perheen jäsenten nimistä, lokalisaatiosta ja tärkeimmästä toiminta-alueesta.

**Tulos**

Dipeptidyylipeptidaasiperhe, prolyylioligopeptidaasi ja prolyylikarboksypeptidaasi immuunijärjestelmässä ja tulehdussairauksissa, mukaan lukien ateroskleroosi.

**Esimerkki 1.6046**

Herdmania momus -ascidian sekundaaristen aineenvaihduntatuotteiden tutkiminen johti neljän uuden nukleosidijohdannaisen eristämiseen ja karakterisointiin (1) (2) (3) (4) . Rakennetutkimukset osoittivat, että nämä johdannaiset edustavat sarjaa harvinaisia metyylisulfinyyliadenosiinijohdannaisia, jotka ovat keskenään muunnettavissa olevia transesteröitymisisomeerejä ja/tai sulfinyyliepimeerejä. Näiden harvinaisten nukleosidien antiviraalista aktiivisuutta arvioitiin useita ihmisen patogeenisiä viruksia vastaan. Meressä elävät askidit ovat rikas lähde kemiallisesti monimuotoisille sekundaarisille aineenvaihduntatuotteille, joilla on huomattavia biologisia vaikutuksia. 1,2 kuten aminohappojohdannaisia ja monimutkaisia alkaloideja. [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] Aiemmassa tutkimuksessamme, joka koski bioaktiivisia yhdisteitä Herdmania momus -nimisestä yksinäisestä tunikaatista, eristettiin sarja aminohappojohdannaisia (herdmaniinit A-M). 3,4 Osana saman tunikaatin metaboliitteja koskevan tutkimuksen jatkamista eristettiin neljä uutta monimutkaista nukleosidia (1-4), jotka sisälsivät harvinaista metyylisulfinyyliadenosiinia. Tässä kuvataan yksityiskohtaisesti näiden metaboliittien eristämistä, rakenteen selvittämistä ja antiviraalisen seulonnan tuloksia. Yhdistetyt MeOH- ja CH 2 Cl 2 -uutteet jaettiin peräkkäin CH 2 Cl 2 ja H 2 O:n sekä n-BuOH:n ja H 2 O:n välillä. n-BuOH-liukoinen fraktio erotettiin kromatografisesti ja puhdistettiin, jolloin saatiin sarja nukleosidijohdannaisia metaboliitteja (1-4). 10 Yhdisteiden 1 ja 2 todettiin olevan keskenään konvertoituvia, ja seisotettaessa huoneenlämmössä HPLC-erotuksen jälkeen kummastakin yhdisteestä saatiin sama tasapainosuhde yhdisteestä 1-2 (56:44). Yhdisteet 3 ja 4 olivat myös keskenään konvertoituvia, ja huoneenlämmössä seisotettaessa ne tuottivat samanlaisen tasapainoseoksen (56:44) kuin yhdisteet 1 ja 2. Näiden keskenään konvertoituvien yhdisteiden spektrianalyysi tehtiin tasapainoseoksille. Yhdisteiden 1 ja 2 tasapainoseos oli valkoista jauhetta. Tämän seoksen (+)-FABMS-spektrissä näkyivät [M+2H]+- ja [M+3H]+-isotooppipiikit m/z 554/552:ssa ja 555/553:ssa, ja isotooppipiikkien suhde oli 1:1. Tämä pseudomolekulaarinen ionikonfiguraatio on yhteinen useiden muiden nukleosidien kanssa N N N N N NH 2

**Tulos**

Epimeeriset metyylisulfinyyliadenosiinijohdannaiset meren ascidia Herdmania momus -eläimestä

**Esimerkki 1.6047**

Tavoitteet Flunssa on tärkein syy lääketieteellisiin aikatappioihin huippu-urheilussa. Nopea diagnosointi on ollut haaste, joka saattaa olla hoidon aikaisten molekyylitestien (POCT) avulla ratkaistavissa. Menetelmät Teimme prospektiivisen havainnointitutkimuksen flunssasta Team Finlandissa vuoden 2018 talviolympialaisten aikana. Mukana oli 44 huippu-urheilijaa ja 68 henkilökunnan jäsentä. Ylilääkäri kirjasi flunssan oireet päivittäin standardoidulle lomakkeelle. Oireiden alkaessa otettiin kaksi nenänäytettä. Toinen pyyhkäisy analysoitiin 45 minuutin kuluessa molekulaarisella POCT:llä hengitystiesynktioviruksen sekä A- ja B-influenssavirusten varalta. Kisojen jälkeen toinen pyyhkäisy testattiin 16 mahdollisen aiheuttavan hengitystieviruksen varalta PCR:llä laboratoriossa tehtävissä testeissä. Tulokset 20:llä 44:stä (45 %) urheilijasta ja 22:lla 68:sta (32 %) henkilökunnan jäsenestä oli flunssaoireita 21 päivän oleskelun aikana. Yksitoista (26 %) näytettä testattiin viruspositiivisiksi POCT:n avulla. Kaikki influenssaa sairastavat henkilöt (n=6) ja 32 lähikontaktia hoidettiin oseltamiviirilla. Flunssan etiologia todettiin lopulta 75 prosentilla urheilijoista ja 68 prosentilla henkilökunnan jäsenistä. Seitsemän virusklusteria tunnistettiin. Niiden aiheuttajina olivat koronavirukset 229E, NL63 ja OC43, influenssa B-virus, hengitystieinfektiovirus A, rinovirus ja ihmisen metapneumovirus. Virustartunnat levisivät helposti joukkueen sisällä, useimmiten saman urheilulajin sisällä. Johtopäätökset Flunssa oli todellakin yleinen sairaus Team Finlandissa talviolympialaisten aikana. POCT osoittautui kliinisesti arvokkaaksi erityisesti influenssan osalta. Flunssan etiologia tunnistettiin useimmissa tapauksissa.

**Tulos**

Nuhakuume Suomen joukkueessa vuoden 2018 talviolympialaisissa (PyeongChang): epidemiologia, diagnoosi, mukaan lukien molekyylitestaus (POCT) ja hoito.

**Esimerkki 1.6048**

Taustaa: Se perustettiin päivystysosaston ulkopuolelle vuoden 2009 H1N1-pandemiakauden aikana. Yksikkö pystyi helpottamaan tavanomaisten ambulanssi- ja päivystyspalvelujen ruuhkautumista. Menetelmät: Elokuun ja joulukuun 2009 välisenä aikana tähän retrospektiiviseen havainnointitutkimukseen osallistui yhteensä 6 152 potilasta, joilla oli influenssan kaltainen sairaus. Potilaita, joilla oli positiivinen influenssatesti, haastateltiin RFCS:n tehokkuuden arvioimiseksi. Tulokset: Keskimääräinen viipymä RFCS:ssä oli 50 minuuttia, mikä oli lyhyempi kuin ambulanssipalvelujen (1 tunti) ja tavanomaisten päivystyspalvelujen (3,5 tuntia) viipymä. Kaiken kaikkiaan 88 prosenttia potilaista oli tyytyväisiä RFCS-järjestelmään. Flunssatestejä saaneista 6 152 potilaasta 1 235:llä (20 %) oli positiivinen tulos. Kuume (odds ratio [OR], 4,28, 95 %:n luottamusväli [CI]: 3,11-5,89), kuume yhdistettynä yskään ja kurkkukipuun (OR, 2,52; 95 %:n CI: 2,18-2,92), kuume yhdistettynä kurkkukipuun (OR, 2,42; 95 %:n CI: 2,13-2,75), aiempi kontakti vahvistetun influenssan saaneisiin potilaisiin 7 päivän sisällä (OR, 2,52; 95 %:n CI: 2,13-2,75), aiempi kontakti vahvistetun influenssan saaneisiin potilaisiin 7 päivän sisällä (OR, 2.40; 95 % CI: 2,07-2,78), kuume yhdistettynä yskään (OR, 2,19; 95 % CI: 1,92-2,47), kurkkukipu (OR, 2,03; 95 % CI: 1,79-2,30) ja yskä (OR, 1,91; 95 % CI: 1,69-2,17) liittyivät merkitsevästi positiivisiin influenssatesteihin. Päätelmät: RFSC:n perustamisesta oli hyötyä terveydenhuoltolaitoksille influenssapandemian aikana.

**Tulos**

Nopeiden influenssaklinikkapalvelujen vaikutukset päivystyspoliklinikalla influenssapandemian aikana.

**Esimerkki 1.6049**

Sisäilman laadusta (IAQ) on viime aikoina tullut tärkeä kysymys, koska se vaikuttaa ihmisten viihtyvyyteen ja terveyteen. Ongelman lieventämiseksi innovatiivisten ilmansuodatuslaitteiden käyttö on yleisesti tunnustettu yhdeksi tehokkaaksi keinoksi. Tässä tutkimuksessa käytettiin toimintatutkimukseen perustuvaa lähestymistapaa testattaessa, täyttääkö sisäilman laatu testatuissa hotellihuoneissa tunnustetut standardit, ja mitattiin kolmenlaisten ilmanpuhdistimien epäpuhtauksien poistotehokkuus. Focus-ryhmäkeskusteluissa selvitettiin, miten hotellinjohtajat ymmärsivät sisäilman laadun tutkimista ennen kokeilua ja miten he vastasivat siihen kokeilun jälkeen. Kenttäkokeen tulos osoittaa, että ilmanpuhdistimien todellinen suorituskyky ei ole niin hyvä kuin valmistajat väittävät. Johdon vastaustutkimus osoittaa myös, että hotellien osastopäälliköiden tietoisuus, altistuminen ja koulutus sisäilman laadun testauksesta on vähäistä.

**Tulos**

Johdon oppiminen ilmanpuhdistimien testeistä hotelleissa: Kokeilu ja toimintatutkimus ଝ

**Esimerkki 1.6050**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on hiljattain Itä-Aasiassa ja Pohjois-Amerikassa puhjennut tartuntatauti. Vaikka akuutin infektion kliiniset piirteet on kuvattu hyvin, lievästi oireilevia tai oireettomia infektioita ei ole kuvattu hyvin. Tavoite. Arvioida sairauksien kirjoa terveydenhuollon työntekijöillä. Singaporelaisessa suuressa opetussairaalassa tehtiin prospektiivinen seroepidemiologinen kohorttitutkimus, johon osallistui 372 terveydenhuollon työntekijää, jotka olivat sekä altistuneet että eivät olleet altistuneet SARS-potilaille. Osallistuneet terveydenhuollon työntekijät täyttivät kyselylomakkeen ja antoivat paritetut seeruminäytteet, jotka analysoitiin kahdessa eri laboratoriossa, jotka olivat sokeita kliinisille tiedoille, käyttäen entsyymi-immunosorbenttimääritystä, joka perustui Centers for Disease Control and Prevention -laitoksen kehittämään protokollaan, ja dot-blot-immunomääritystä, ja vahvistettiin viruksen neutralointimäärityksellä. Tulokset. Sairaalassamme hoidettiin yhteensä 21 SARS-potilasta. Heidän tartuntansa liittyi 14:ään henkilökunnan jäseneen, potilaaseen ja vierailijaan sairaalassamme. Tähän tutkimukseen osallistuneista 372:sta henkilökuntaan kuuluvasta henkilöstä 8:lla todettiin molemmissa näytteissä molemmilla testimenetelmillä positiivisia vasta-aineita SARS-koronavirusta vastaan, ja 6:lla oli keuhkokuume ja he olivat olleet sairaalahoidossa joko todennäköisen tai epäillyn SARS-infektion vuoksi, kun taas 2:lla oli kuumetta, mutta rintakehän röntgenkuvissa ei ollut muutoksia. Kaikki seropositiiviset terveydenhuollon työntekijät olivat altistuneet joko suoraan tai välillisesti SARS-potilaille. Yhdelläkään oireettomalla, altistumattomalla henkilökunnan jäsenellä ei todettu olevan seropositiivisuutta. Suuntaus oli kohti suojautumista sellaisten HCW:n työntekijöiden osalta, jotka olivat olleet kosketuksissa SARS-potilaiden kanssa, vaikka he olivatkin täysin suojattuja. Päätelmät. Vaikka suurin osa SARS-tapauksista liittyy keuhkokuumeeseen, pieni osa lievästi oireilevista henkilöistä saa serokonversion. SARS-potilaiden kanssa kosketuksiin joutuneet terveydenhuollon työntekijät voivat saada SARS-tartunnan altistumisen voimakkuudesta riippumatta. Tämä vaikuttaa valvontaan ja infektioiden torjunnan suunnitteluun, jos SARS palaa ensi talvena.

**Tulos**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymän koronavirustartuntaan liittyvä lievä sairaus: Singaporelaisessa opetussairaalassa työskentelevien terveydenhoitohenkilöstön keskuudessa tehdyn prospektiivisen seroepidemiologisen tutkimuksen opetukset.

**Esimerkki 1.6051**

Raportoidaan useiden (2-oksaadamantti-1-yyli)amiinien synteesi. Niitä arvioitiin NMDA-reseptoriantagonisteiksi, ja useat niistä olivat aktiivisempia kuin amantadiini, mutta yksikään niistä ei ollut memantiinia tehokkaampi. Yksikään testatuista yhdisteistä ei osoittanut antiviraalista aktiivisuutta. Kaksi johdannaisista osoitti merkittävää trypanosidista aktiivisuutta. Amantadiinin, memantiinin ja NGP1-01:n mielenkiintoisen ja laajalti havaitun biologisen aktiivisuuden perusteella pyrimme tutkimaan (2-oksadamantti-1yyli)amiinijohdannaisten biologista profiilia. Tässä asiakirjassa raportoimme useiden (2-oksaadamantti-1-yyli)amiinien ja niihin liittyvien yhdisteiden synteesistä ja niiden farmakologisesta arvioinnista NMDA-reseptoriantagonisteina sekä viruslääkkeinä ja trypanosidiaineina. Tulokset ja keskustelu Tunnetuista diketoneista 1, 7 olemme valmistaneet amiinit 2-4, 7, 8 ja 10-15 käyttäen klassisia amiinikemian menetelmiä (ks. kaavio 1). Sekundaariset amiinit 2a ja 2b saatiin suurella saannolla tunnettua yleistä menetelmää noudattaen, johon kuuluu diketonin 1 reduktiivinen aminointi. 8 Näin ollen 1:n reaktio bentsyyliamiinin kanssa ja sen jälkeinen pelkistäminen LiAlH 4:llä johti amiiniin 2a, jonka saanto oli 58 %. Vastaavasti 1:n pelkistävästä aminoinnista fenetyyliamiinilla saatiin amiini 2b 51 prosentin saannolla. Amiinien 2a,b pelkistävästä alkyloinnista formaldehydillä ja natriumsyanoborohydridillä saatiin tertiääriset amiinit 3a,b suurella saannolla. Amiinien 2a ja 3a bentsyyliryhmän hydrogenolyysi johti tuloksiin 7 ja 4. Lopuksi 2 a:n alkylointi bentsyylikloridilla johti 8:aan 85 prosentin saannolla. Rakenteeltaan yleiset alkoholit 5 valmistettiin käyttämällä ryhmämme jokin aika sitten kehittämää yleistä menetelmää. 9 Useat yritykset suorittaa 5:n hydroksyyliryhmän substituutio useilla eri amiineilla johtivat lähtöaineen talteenottoon. Lisäksi 5c:n Ritter-reaktio asetonitriilin kanssa happamassa väliaineessa johti tunnetun enonin 6 tuottoon suurella saannolla. 9c Reaktio 5a-c:n ja vesihydratsiinin välillä johti kuitenkin hydratsiineihin 9a-c suurella saannolla, mikä johtui luultavasti α-ilmiöstä, joka takaa hydratsiinin suuremman nukleofiilisyyden. Vaikka reaktio epäonnistui 5d:n tapauksessa. Katalyyttinen 9a,b:n hydraus tuotti amiinit 10a,b suurina saantoina. Yllättäen 9c johti odotetun amiinin 10c ja sykloheksyylijohdannaisen 10d seokseen suhteessa 3:4. Molemmat tuotteet erotettiin kolonnikromatografialla. Amiinien 10a ja 10b pelkistävästä metyloinnista formaldehydillä ja natriumsyanoboorihydridillä saatiin tertiääriset amiinit 11a ja 11b. Vastaavalla tavalla 10b:n reduktiivinen alkylointi asetaldehydillä tai bentsaldehydillä johti vastaavasti amiineihin 12 ja 13. Lopuksi sekundaarinen amiini 15 syntetisoitiin bentsyyliamiinista 13 reduktiivisella alkyloinnilla, jota seurasi katalyyttinen debensylointi hyvällä kokonaistuotolla. Kaikkien uusien yhdisteiden rakenne vahvistettiin alkuaineanalyysillä tai tarkalla massamittauksella, IR-, 1 H NMR-, 13 C NMR- ja massaspektritiedoilla. Viime vuosina on tutkittu intensiivisesti uusien NMDA-reseptoriantagonistien kehittämistä, koska tämä reseptorien alatyyppi on osallistunut apoptoottiseen prosessiin, joka kehittyy hermoston rappeutumissairauksien aikana. Memantiini on ei-kompetitiivinen ja matala-affiniteettinen salpaaja, joka vaikuttaa selektiivisesti NMDA-reseptoreihin, ja sitä käytetään Alzheimerin taudin hoidossa hidastamaan sen etenemistä. 10

**Tulos**

(2-oksaadamantti-1-yl)amiinien synteesi ja farmakologinen arviointi

**Esimerkki 1.6052**

Klorokiini on 4-aminokinoliini, jota on aiemmin käytetty malarian hoidossa ja josta on nyt tulossa uusi tutkittava viruslääke, koska sillä on laaja kirjo viruslääkkeitä. Tutkiaksemme, voisiko influenssa A -virusten alhainen pH-riippuvuus vaikuttaa klorokiinin antiviraalisiin vaikutuksiin kliinisesti saavutettavissa olevissa pitoisuuksissa, testasimme tämän lääkkeen antiviraalisia vaikutuksia valikoituihin ihmis- ja lintuviruksiin, jotka kuuluvat eri alatyyppeihin ja joilla on erilaiset pH-vaatimukset. Tulokset osoittivat korrelaatiota klorokiinille ja NH 4 Cl:lle, joka on lysosomotrooppinen aine, jonka tiedetään nostavan solunsisäisten vesikkelien pH:ta. Lisäysaikakokeet osoittivat, että klorokiinin estävä vaikutus oli suurin, kun lääke oli lisätty infektion aikaan, ja se hävisi 2 tunnin kuluttua infektiosta. Tämä ajankohta vastaa suunnilleen viruksen ja solun fuusion ajankohtaa. Lisäksi klorokiinin EC 50 -arvon in vitro ja viruksen ja solun fuusioprosessia välittävän HA-alayksikön (HA2) sähköstaattisen potentiaalin välillä oli selvä korrelaatio. Kaiken kaikkiaan tässä tutkimuksessa korostetaan isäntäsolun sisäisen pH:n kaltaisen isäntäsolutekijän ratkaisevaa merkitystä klorokiinin ja muiden lysosomotrooppisten aineiden influenssanvastaisen vaikutuksen määrittämisessä.

**Tulos**

Virology Journal Erilaiset pH-vaatimukset liittyvät klorokiinin erilaisiin estovaikutuksiin ihmisen ja lintujen influenssa A -viruksiin.

**Esimerkki 1.6053**

Taustaa. T-solujen immunoglobuliinimusiinidomeeni-1 (TIM-1) on fosfatidyyliseriini (PS) 28 -reseptori, joka välittää filoviruksen pääsyä soluihin vuorovaikutuksessa virionien PS:n kanssa. TIM-1:n 29 ilmentymisen on todettu vaikuttavan Ebola-viruksen (EBOV) patogeneesiin; on kuitenkin edelleen epäselvää, johtuuko tämä siitä, että TIM-1 toimii filoviruksen reseptorina in vivo, vai, kuten toiset ovat 31 esittäneet, TIM-1 aiheuttaa sytokiinimyrskyn, jonka T-solun ja virionin vuorovaikutukset saavat aikaan. Tässä tutkimuksessa käytämme 32 BSL2-mallivirusta, joka ilmentää EBOV-glykoproteiinia, ja osoitamme TIM-1:n 33 merkityksen viruksen reseptorina myöhään in vivo -infektion aikana. 34 Menetelmä/päälöydökset. Käytimme EBOV-glykoproteiinia (EBOV GP/rVSV) ilmentävää, rekombinantti-infektiivistä vesicular stomatitis -virusta 35 arvioidaksemme TIM-1:n roolia in vivo 36 -infektion aikana. TIM-1:n suhteen riittävät tai TIM-1-puutteelliset BALB/c-interferoni α/β-reseptori -hiiret 37 haastettiin EBOV GP/rVSV-GFP:llä tai G/rVSV-GFP:llä. Vaikka G/rVSV aiheutti molemmissa hiirikannoissa syvää 38 sairastuvuutta ja kuolleisuutta, TIM-1-puutteisilla hiirillä oli EBOV GP/rVSV-haasteen jälkeen huomattavasti parempi 39 eloonjääminen kuin TIM-1:tä ilmentävillä hiirillä. EBOV GP/rVSV 40 -kuormitus pernassa oli suuri eikä TIM-1:n ilmentyminen vaikuttanut siihen. TIM-1-puutteisilla hiirillä infektiivinen virus 41 seerumissa, maksassa, munuaisissa ja lisämunuaisessa väheni kuitenkin infektion loppuvaiheessa, 42 mikä viittaa siihen, että viruksen pääsy tämän reseptorin kautta vaikuttaa viruksen kuormitukseen. Suurempien viruskuormien 43 mukaisesti proinflammatoriset kemokiinit olivat korkeammat infektoituneista TIM-1-44 riittävistä hiiristä peräisin olevissa elimissä kuin TIM-1-puutteellisista hiiristä peräisin olevissa elimissä, mutta proinflammatoriset sytokiinit vaikuttivat niihin 45 vaatimattomammin. T-solujen roolin arvioimiseksi EBOV GP/rVSV:n patogeneesissä T-soluja 46 vähennettiin TIM-1-puutteellisista ja -riippuvaisista hiiristä, ja hiiret altistettiin virukselle. 47 T-solujen poistaminen ei muuttanut virusinfektion patogeenisiä seurauksia. 48 . CC-BY 4.0 International -lisenssi on saatavissa osoitteessa Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. Se . https://doi.org/10.1101/466102 doi: bioRxiv preprint Conclusions. Tutkimuksemme antavat näyttöä siitä, että EBOV GP/rVSV-infektion myöhäisinä ajankohtina 49 TIM-1 lisäsi viruskuormaa ja siihen liittyvää kuolleisuutta, mikä on johdonmukaista tämän 50 reseptorin tärkeän roolin kanssa viruksen pääsyssä. Tämä työ viittaa siihen, että inhibiittorit, jotka estävät TIM-1:n ja viruksen 51 vuorovaikutuksen, voivat toimia tehokkaina viruslääkkeinä, jotka vähentävät viruskuormaa EBOV-infektion myöhäisvaiheessa. 52 53 Tekijän yhteenveto 54 T-solujen immunoglobuliinimusiinidomeeni-1 (TIM-1) on yksi monista fosfatidyyliseriini- (PS) 55 reseptoreista, jotka välittävät apoptoottisten kappaleiden puhdistumista sitomalla PS:ää kuolleiden tai 56 kuolevien solujen pinnalla. Kuorelliset virukset jäljittelevät apoptoottisia elimiä paljastamalla PS:n viruskalvon 57 ulkolehdellä. Vaikka TIM-1:n on osoitettu toimivan tarttumistekijänä/reseptorina 58 filoviruksille kudosviljelyssä, TIM-1:n roolia reseptorina on tutkittu vain harvoissa tutkimuksissa in 59 vivo. Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään, onko TIM-1 kriittinen Ebola-viruksen glykoproteiinivälitteisen 60 infektion kannalta käyttämällä BSL2-mallivirusta. Osoitamme, että TIM-1:n ilmentymisen menetys johtaa 61 viruksen kuormituksen vähenemiseen infektion myöhäisvaiheessa ja vähentää merkittävästi viruksen aiheuttamaa kuolleisuutta. 62 Nämä havainnot osoittavat, että TIM-1 toimii tärkeänä reseptorina Ebola-virukselle in 63 vivo. TIM-1:n ja EBOV:n vuorovaikutuksen estäminen voi olla tehokas viruksen vastainen strategia, jolla voidaan vähentää viruksen 64 kuormitusta ja patogeenisuutta EBOV-infektion myöhäisvaiheessa. 65 66 . CC-BY 4.0 International -lisenssi on saatavissa osoitteessa Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. Se . https://doi.org/10.1101/466102 doi: bioRxiv preprint 129 maEBOV:n osalta havaitsimme, että EBOV GP/rVSV oli vähemmän patogeeninen TIM-1-puutteisissa hiirissä 130 verrattuna kontrollihiiriin. TIM-1:n menettämisen vaikutus oli spesifinen EBOV GP-131:tä ilmentävälle virukselle, koska villityyppinen VSV oli yhtä virulentti TIM-1-puutteellisissa ja TIM-1-132- Riittävästi TIM-1-132-hiirissä laajalla haastettavalla annosalueella. Tärkeää on, että virusinfektoituneilla TIM-1 -hiirillä 133 havaittu vähentynyt kuolleisuus liittyi pienempään viruskuormitukseen myöhäisempinä ajankohtina 134 infektion aikana useissa kudoksissa, joiden on aiemmin arvioitu olevan tärkeitä EBOV:n 135 kannalta. CC-BY 4.0 International -lisenssi on saatavissa osoitteessa Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. Se . https://doi.org/10.1101/466102 doi: bioRxiv preprint 157 Havcr1, korvattiin LacZ-geenillä, jolloin saatiin TIM-1-null-hiiri (TIM-1 -/-) BALB/c 158 IFN-αβ-reseptoripuutteiset (Ifnar -/-) hiiret olivat ystävällinen lahja tohtori Joan Durbinilta, NYU Langone 159 . CC-BY 4.0 International -lisenssi on saatavissa

**Tulos**

2 3 TIM-1 TOIMII EBOLAVIRUKSEN 4 EI-REDUNDANTTINA RESEPTORINA, JOKA LISÄÄ VIREMIAA JA PATOGENEESIÄ 5 6

**Esimerkki 1.6054**

Haemoproteus-alasukuun kuuluvia veren loisia on raportoitu merilinnuissa, erityisesti Suliformes-luokkaan kuuluvissa lajeissa. Näitä loisia levittävät Olfersia-sukuun kuuluvat hippoboscid-kärpäset; vektorin ja sen selkärankaisen isännän välillä on havaittu olevan vahva spesifisyys. Tutkimme Haemoproteus-tartunnan esiintyvyyttä Suliformes- ja hippoboscid-kärpäsillä kahdella Intian valtameren länsiosan valtamerisaarella: Europa ja Tromelin. Kaikkiaan 209 verinäytettä kerättiin suurilta fregattilinnuilta (Fregata minor), naamiointitiaisilta (Sula dactylatra) ja punajalkatiaisilta (Sula sula). Linnuista kerättiin myös 41 hippoboscidikärpästä. Seitsemäntoista fregattilintua ja yksi Europalta kerätty kärpänen osoittautuivat positiivisiksi Haemoproteus-loisten esiintymisen suhteen polymeraasiketjureaktiolla. Sytokromi b -geenin osasekvensseihin perustuvat fylogeneettiset analyysit osoittivat, että loiset olivat läheistä sukua Tyynenmeren ja Karibianmeren fregattilinnuista raportoiduille Haemoproteus iwa -loisille. Plasmodiumia havaittiin myös eräässä fregattilinnussa Europalla; sen sijoittumista fylogeneettiseen puuhun ei kuitenkaan voitu selvittää. Tutkimus tukee vahvasti veren loisten leviämistä merilinnuissa läntisellä Intian valtamerellä ja viittaa siihen, että Tyynenmeren ja Intian valtameren väliset vaellukset voivat edistää Haemoproteus iwa -loisen laajamittaista leviämistä fregattilintupopulaatioissa. Viittaus: Bastien M, Jaeger A, Le Corre M, Tortosa P, Lebarbenchon C (2014) Haemoproteus iwa in Great Fregatebirds (Fregata minor) in the Islands of the Western Indian Ocean. PLoS ONE 9(5): e97185.

**Tulos**

Haemoproteus iwa -bakteeri suurilla fregattilinnuilla (Fregata minor) läntisen Intian valtameren saarilla.

**Esimerkki 1.6055**

Taustaa: Kroonista poskiontelotulehdusta (CRS) sairastavien potilaiden sinonasaalisen limakalvon antiviraalivasteista tiedetään vain vähän. Tavoite: Tutkimme viruksen esiintymistä ja Tollin kaltaisen reseptorin (TLR) 3, TLR7:n sekä interferonien ja interferonistimuloitujen geenien (ISG) ilmentymistä kontrollihenkilöiden terveessä limakalvokudoksessa ja CRS-potilaiden tulehduksellisessa poskiontelon limakalvokudoksessa ja arvioimme, voivatko CRS:ään liittyvät sytokiinit ja hoito makrolideilla, deksametasonilla tai TLR3- ja TLR7-agonisteilla vaikuttaa interferonien ja ISG:ien määrään. Menetelmät: Viruksen esiintyminen sinonasaalin limakalvolla arvioitiin reaaliaikaisella PCR:llä. Interferonien ja ISG:iden ilmentymistä sinonasaalin limakalvolla ja viljellyissä epiteelisoluissa, joita on käsitelty T H 1 ja T H 2 -sytokiineilla, makrolideilla, deksametasonilla tai TLR3- ja TLR7-agonisteilla, arvioitiin reaaliaikaisella PCR:llä ja Western blottingilla. TLR3:n ja TLR7:n ilmentymistä sinonasaalin limakalvolla arvioitiin immunohistokemiallisesti. Tulokset: Hengitystieviruksia havaittiin 15 prosentissa näytteistä. Interferonit ja ISG:t ilmentyvät normaalilla limakalvolla, mutta niiden pitoisuudet olivat vähentyneet CRS-potilailla. Interferoni- ja ISG-tasot säätyivät ylöspäin makrolideilla, deksametasonilla tai TLR3-agonistilla hoidetuissa soluissa, mutta osa niistä väheni sytokiinilla käsitellyissä soluissa. TLR3- ja TLR7-tasot eivät osoittaneet merkittävää eroa normaalin ja tulehduksellisen sivuontelon limakalvokudoksen välillä. Johtopäätökset: Nämä tulokset viittaavat siihen, että interferonien ja ISG:iden alentuneet tasot CRS-potilailla saattavat osaltaan heikentää tulehduksellisten sinonasaalien epiteelisolujen antiviraalista synnynnäistä vastetta. Makrolidit ja glukokortikoidit saattavat vaikuttaa myönteisesti CRS:n hoitoon säätelemällä interferonien ja ISG:n ilmentymistä. (J Allergy Clin Immunol 2019;144:1551-65.)

**Tulos**

Tyypin I (IFN-b) ja tyypin III (IFN-l) interferonien ja interferonin stimuloimien geenien vähentynyt ilmentyminen potilailla, joilla on krooninen nenäontelotulehdus ja joilla on tai ei ole nenän polyyppeja.

**Esimerkki 1.6056**

Useat virukset aiheuttavat keuhkoinfektioita, koska niillä on yhteinen trooppisuus hengitysteiden solujen kanssa. Näistä virusinfektioista johtuvista hengitystieongelmista on tullut kansanterveydellinen huolenaihe, koska ne tarttuvat nopeasti ilman/aerosolien välityksellä tai suoran ja välittömän kontaktin kautta tartunnan saaneiden henkilöiden kanssa. Lisäksi lajien välinen siirtyminen aiheuttaa muutoksia virusten geneettiseen rakenteeseen, mikä lisää riskiä sellaisten patogeenien syntymiselle, joilla on uusi ja voimakkaampi tarttuvuus. Tehokkaiden nukleiinihappopohjaisten tekniikoiden käyttöönoton myötä translaation jälkeistä geeninvaimennusta (post translational gene silencing, PTGS) käytetään yhä useammin viruksen geenikohteiden vaimentamiseen, ja se on osoittautunut lupaavaksi lähestymistavaksi monien virusinfektioiden hoidossa. Koska nämä virukset käyttävät useita isäntätekijöitä infektion eri vaiheissa, näiden isäntätekijöiden vaimentaminen voi myös toimia lupaavana terapeuttisena välineenä. Useita nukleiinihappopohjaisia tekniikoita, kuten lyhyitä häiritseviä RNA:ita (siRNA), antisense-oligonukleotideja, aptameereja, deoksiribosyymejä (DNA-zymejä) ja ribosyymejä, on tutkittu ja käytetty hengitystievirusten hallinnassa. Nämä terapeuttiset nukleiinihapot voidaan toimittaa tehokkaasti hengitysteiden kautta. Tutkimukset ovat myös osoittaneet geeniterapian tehoa kliinisissä kokeissa hengitystieoireyhtymävirusta (RSV) vastaan sekä hengitystiesairauksien malleissa, kuten vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS), tuhkarokko ja influenssa. Tässä katsauksessa on esitetty yhteenveto viimeaikaisista edistysaskelista nukleiinihappopohjaisten terapioiden alalla ja korostettu nukleiinihappojen uutta roolia joidenkin vakavien hengitystievirusinfektioiden hoidossa. Olemme myös keskittyneet niiden levittämismenetelmiin ja niihin liittyviin haasteisiin.

**Tulos**

Kliinisen lääketieteen katsaus Nukleiinihappopohjaisten terapioiden kehitys hengitystievirusinfektioita vastaan

**Esimerkki 1.6057**

Taustaa: H1N1-influenssan uusi kanta tunnistettiin huhtikuussa 2009, ja se kehittyi pandemiaksi kesäkuuhun 2009 mennessä. Tällä nopealla ja odottamattomalla tapahtumalla oli valtavia vaikutuksia infektioiden ehkäisyn ammattilaisille kansainvälisesti. Tästä tapahtumasta saatujen kokemusten pitäisi ohjata tulevia pandemiasuunnittelutoimia. Menetelmät: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. (APIC) 2009 -konferenssissa toteutettiin fokusryhmiä, joissa arvioitiin IP-asiantuntijoiden kokemuksia H1N1-influenssapandemiasta ja arvioitiin heidän havaitsemiaan tarpeita, jotka liittyvät H1N1-aiheisiin ja tuotteisiin, joita tarvitaan tulevaan koulutukseen ja viiteaineistoon. Tulokset: Kohderyhmiin osallistui 40 IP:tä (37 yhdysvaltalaista ja 3 kansainvälistä). Osallistujat määrittelivät tarvittaviksi viiteaineistoiksi muun muassa infektioiden ehkäisyohjeet muille kuin akuuttihoitoympäristöille, työterveyshuoltosäännöt ja lyhyet, monikieliset potilas- ja perhekoulutusmateriaalit. Koulutusaiheita, joista sisäisen valvonnan henkilöstöä on koulutettava, ovat muun muassa eristämistoimenpiteet/suositukset henkilökohtaisista suojavarusteista uusille H1N1-potilaille, sairaaloiden ja yhteisön reagointielinten välinen koordinointi sekä ruuhkahuippujen hallinta. Nopeasti muuttuvat ja ristiriitaiset potilaan hoitoon liittyvät suositukset tekivät tästä tapahtumasta haastavaa. Integroidut toimijat tarvitsevat syntetisoituja infektioiden ehkäisyohjeita, jotka on laadittu tiiviissä ja reaaliaikaisessa muodossa. Päätelmät: Integroitujen lääkäreiden on jatkettava yhteistyötä kansanterveys- ja muiden reagointiviranomaisten kanssa pandemiasuunnittelun puutteiden korjaamiseksi.

**Tulos**

Infektioiden ehkäisyn ammattilaisten kokemukset vuoden 2009 uuden H1N1-influenssa A -pandemian ensimmäisten kuukausien aikana.

**Esimerkki 1.6058**

Viruksen RNA-riippuvainen RNA-polymeraasi (RdRp) on välttämätön kaikkien RNA-virusten lisääntymiselle. RNA-viruspopulaation sekvenssidiversiteetti vaikuttaa osaltaan sen kykyyn tartuttaa isäntä. Tämä monimuotoisuus johtuu RdRp:n RNA-synteesin aikana tekemistä virheistä. RdRp:n virheettömyyden fysikaalinen perusta on epäselvä, mutta se liittyy nukleotidin lisäyssyklin aikana tapahtuviin konformaatiomuutoksiin. Ymmärtääksemme RdRp:n dynamiikkaa, joka saattaa vaikuttaa RdRp:n toimintaan, olemme analysoineet nanosekunnin aikaskaalalla kaikki atomit kattavia molekyylidynamiikkasimulaatioita (MD) neljästä picornavirusperheeseen kuuluvasta RdRp:stä, joiden sekvenssi-identiteetti on 30-74 %. Pääkomponenttianalyysi osoitti, että simulaatioiden aikana havaitut tärkeimmät liikkeet olivat peräisin konservoiduista rakenteellisista motiiveista ja tunnetun toiminnan alueista. Samaan biokemialliseen ominaisuuteen, esimerkiksi RNA:n sitomiseen, nukleotidin sitomiseen tai katalyysiin, osallistuvien jäännösten dynamiikka korreloi keskenään, vaikka ne sijaitsivat RdRp:n rakenteessa toisistaan etäisinä. Toiminnallisten rakenneosien konservoitunut ja korreloitunut dynamiikka viittaa siihen, että dynamiikka kehittyy yhdessä RdRp:n rakenteen ja toiminnan kanssa. Kaikkien picornavirus RdRp:ien kiderakenteissa on templaatti-nasentoituva RNA-dupleksikanava, joka on liian pieni, jotta se mahtuisi kokonaan dupleksirNA:han. Simuloinnit paljastivat RNA- ja NTP-kanavien avautumis- ja sulkeutumisliikkeitä, joilla saattaa olla merkitystä NTP:n sisäänmenon, PP i:n ulostulon ja translokaation kannalta. Nanosekuntien aikaskaalan dynamiikan merkitystä RdRp:n uskollisuudessa tukee PV RdRp:n korkean uskollisuuden G64S-johdannaisen muuttunut dynamiikka suhteessa villityyppiseen entsyymiin. . Taulukossa S1 luetellaan tutkimuksessa käytettyjen RdRps:n eri osa-alueiden, motiivien A-G ja toiminnallisten alueiden I-III aminohapposekvenssien numerointi. Kuvassa S1 esitetään eri RdRps:ien rakenteeseen perustuva sekvenssikohdistus. Kuvassa S2 esitetään eri simuloitujen järjestelmien RMSD:n aikasarjakuvaus. Kuvassa S3 esitetään PV RdRp:n klustereiden C1-C4 edustavat rakenteet kahdessa näkymässä. Kuvassa S4 esitetään tilannekuvat, jotka vastaavat neljän RdRp:n simulaatioratojen alkua, keskikohtaa ja loppua. Kuvassa S5 verrataan eri simuloitujen RdRp:ien analysoituja B-kertoimia. Kuvassa S6 verrataan eri simuloitujen RdRps:ien jäämäkohtaisia RMSD-analyysejä. Kuvassa S7 verrataan eri RdRps:ien kiertosädeanalyysiä. Kuvassa S8 verrataan RNA-kanavan leveyttä eri simuloitujen RdRps:ien välillä. Kuvassa S9 verrataan PV RdRp:n 25 ja 52 ns:n simulaatioiden PCA- ja DCCM-analyysejä. Kustantajan vastuuvapauslauseke: Tämä on PDF-tiedosto muokkaamattomasta käsikirjoituksesta, joka on hyväksytty julkaistavaksi. Palveluna asiakkaillemme tarjoamme tämän käsikirjoituksen varhaisen version.

**Tulos**

Kirjoittajan käsikirjoitus; saatavilla PMC:ssä

**Esimerkki 1.6059**

Vastasyntyneiden vasikoiden ripuli on monieetologinen oireyhtymä naudoilla, ja oireyhtymän kahden tärkeimmän aiheuttajan, A-ryhmän rotaviruksen ja naudan koronaviruksen (BCoV), suoraa havaitsemista vaikeuttaa niiden vaativa kasvu soluviljelmissä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin kehittämään multipleksinen semi-nested RT-PCR BCoV:n (N-geeni) ja ryhmän A rotaviruksen (VP1-geeni) samanaikaiseen osoittamiseen lisäämällä sisäinen kontrolli (mRNA ND5). Määritystä testattiin 75 naudan ulostenäytteellä, jotka oli aiemmin testattu rotaviruksen varalta PAGE-menetelmällä ja BCoV:n varalta RdRp-geeniin kohdistetulla pesäkkeellisellä RT-PCR:llä. Yhteensopivuus vertailutestien kanssa oli optimaalinen BCoV:n osalta (kappa = 0,833) ja huomattava rotaviruksen havaitsemisessa (kappa = 0,648). sisäinen kontrolli, ND5-mRNA, havaittiin onnistuneesti kaikissa reaktioissa. Tulokset osoittivat, että tämä multiplex-puolinestoitu RT-PCR oli tehokas BCoV:n ja rotaviruksen havaitsemisessa, ja sillä oli korkea herkkyys ja spesifisyys molempien virusten samanaikaiseen havaitsemiseen alhaisemmilla kustannuksilla, mikä tarjoaa tärkeän välineen nautojen ripulin etiologiaa koskevissa tutkimuksissa.

**Tulos**

Multiplex-puolinestoitu RT-PCR, jossa on eksogeeninen sisäinen kontrolli naudan koronaviruksen ja A-ryhmän rotaviruksen samanaikaiseen havaitsemiseen.

**Esimerkki 1.6060**

Taustaa: Indonesiassa kesäkuussa 2013 laajalle levinneet metsäpalot johtivat laajalle levinneeseen huuruun naapurimaissa. Tämä on ensimmäinen lääketieteellisessä kirjallisuudessa oleva tutkimus, jossa raportoidaan väestön akuuteista fyysisistä ja psyykkisistä oireista sumukriisin aikana. Arvioimme tekijöitä, jotka liittyvät sumulle altistumisen aiheuttamaan psykologiseen stressiin. Menetelmät: Tämä tutkimus tehtiin 21. kesäkuuta - 26. kesäkuuta 2013 välisenä aikana. Osallistujat rekrytoitiin verkossa julkaistun rekrytointipostin ja lumipallo-otantamenetelmien avulla. Osallistujien oli täytettävä verkkokysely, joka koostui demografisesta kyselylomakkeesta, fyysisten oireiden tarkistuslistasta, koetusta vaarallisesta epäpuhtausindeksin (PSI) arvosta ja näkemyksistä N-95-maskista sekä Impact of Event Scale-Revised (IES-R). Tulokset: Yhteensä 298 osallistujaa palautti täytetyn kyselylomakkeen. Vastaajat ilmoittivat keskimäärin 4,03 fyysistä oireilua (S.D. = 2,6). Viisi yleisintä fyysistä oiretta olivat suun tai kurkun epämukavuus (68,8 %), nenän epämukavuus (64,1 %), silmien epämukavuus (60,7 %), päänsärky (50,3 %) ja hengitysvaikeudet (40,3 %). IES-R-kokonaispistemäärä oli 18,47 (S.D. = 11,69), mikä osoitti, että tutkimuspopulaatio koki lievää psykologista stressiä, mutta ei akuutin stressireaktio-oireyhtymän asteella. Koettu vaarallinen PSI-taso ja fyysisten oireiden määrä liittyivät merkitsevästi keskimääräiseen intruusiopistemäärään, keskimääräiseen hyper-arousal-pistemäärään, keskimääräiseen IES-R-pistemäärän kokonaismäärään ja IES-R-pistemäärän kokonaismäärään (p < 0,05). Johtopäätökset: Tuloksemme viittaavat siihen, että usvakriisi liittyy akuutteihin fyysisiin oireisiin ja lievään psykologiseen stressiin. Fyysisten oireiden määrä ja vaaralliseksi koetut PSI-arvot ovat tärkeitä tekijöitä, jotka liittyvät psykologiseen stressiin.

**Tulos**

Vuoden 2013 Etelä-Aasian sumukriisin vaikutukset: tutkimus fyysisistä ja psykologisista oireista ja saasteiden vaarallisuuden koetusta vaarallisuudesta.

**Esimerkki 1.6061**

Amiodaronin [2-butyyli-3-(3#,5#-dijodi-4'a-dietyyliaminoetoksibentsoyyli)-bentsofuraani] (AMD), luokan III rytmihäiriölääke, tiedetään aiheuttavan ihmispotilailla idiosynkraattisia hepatotoksisia reaktioita. Yksi hypoteesi idiosynkraattisten haittavaikutusten etiologiasta on, että samanaikainen tulehdusstressi johtaa lääketoksisuuden kynnyksen alenemiseen. Tämän hypoteesin tutkimiseksi eläinmallissa urospuolisille Sprague-Dawley-rotille annettiin ei-hepatotoksisia annoksia AMD:tä tai sen kantajaa sekä suolaliuosta tai lipopolysakkaridia (LPS) matalan tason tulehduksen aiheuttamiseksi. Kohonneita alaniiniaminotransferaasi- (ALT), aspartaattiaminotransferaasi-, emäksisen fosfataasin ja gammaglutamyylitransferaasiaktiivisuuksia sekä kohonneita seerumin sappihappojen kokonaispitoisuuksia ja keskivyöhykkeistä hepatosellulaarista nekroosia havaittiin vain AMD/LPS-käsitellyillä rotilla. AMD:n ja LPS:n antamisen välinen aika oli kriittinen: AMD:n ruiskuttaminen 16 tuntia ennen LPS:ää johti maksavaurioon, kun taas AMD:n ruiskuttaminen 2-12 tuntia ennen LPS:ää ei aiheuttanut tätä vastetta. ALT-aktiivisuuden lisääntyminen AMD/LPS-kotikäsittelyssä osoitti selkeää annosvastesuhdetta sekä AMD:n että LPS:n kanssa. LPS:n samanaikainen altistus ei vaikuttanut AMD:n metaboliaan ja maksan kertymiseen. Seerumin tuumorinekroositekijä-alfan (TNF) pitoisuus nousi merkittävästi LPS:n vaikutuksesta ja pidentyi hieman AMD:n vaikutuksesta. Hepac1c7-soluissa TNF:n lisääminen voimisti sekä AMD:n että sen primaarimetaboliitin, mono-N-desetyyliamiodaronin, sytotoksisuutta. TNF-signaloinnin estäminen in vivo etanerseptillä lievitti AMD/LPS:n aiheuttamaa maksavauriota rotilla. Yhteenvetona voidaan todeta, että AMD-hoito maltillisen tulehduksen aikana aiheutti rotilla vakavaa maksatoksisuutta, ja TNF vaikutti osaltaan maksavaurion induktioon tässä idiosynkraattisen AMD:n aiheuttaman maksavaurion eläinmallissa.

**Tulos**

Amiodaronialtistus vähäisen tulehduksen aikana aiheuttaa rotilla idiosynkrasian kaltaisen maksavaurion: Nekroositekijä-alfa:n rooli.

**Esimerkki 1.6062**

Viime aikoina on ehdotettu useita matemaattisia malleja koleraepidemioista Zimbabwen ja Haitin epidemioiden jälkeen. Näillä malleilla pyritään arvioimaan koleran leviämisen dynamiikkaa ja mahdollisten toimenpiteiden vaikutusta, jotta poliittiset päättäjät voisivat tehdä päätöksiä vaihtoehtoisista toimintatavoista, kuten rokotuksista, puhtaan veden ja antibioottien tarjoamisesta. Käsittelemme seuraavassa koleramalleihin liittyviä huolenaiheita, jotka liittyvät mallin virheelliseen spesifikaatioon, parametrien epävarmuuteen ja alueelliseen heterogeenisuuteen. Kvantitatiivisten ennusteiden ja erityisesti toimenpiteiden tehokkuutta koskevien ennusteiden tulkinnassa on syytä olla varovainen. Tarkennamme herkkyysanalyysejä, joita tarvittaisiin, jotta voitaisiin parantaa luottamusta malliin perustuviin kvantitatiivisiin ennusteisiin, ja ehdotamme, millaista seurantaa tulevissa epidemiaympäristöissä tarvittaisiin analyysien ja ennusteiden parantamiseksi. Zimbabwen äskettäinen koleraepidemia (2008)(2009) ja Haitin meneillään oleva koleraepidemia (2010-2011) ovat katastrofeja kahdella alueella, joita taudit ja köyhyys ovat jo tuhonneet. Näiden katastrofien laajuus on saanut aikaan tutkimuksia siitä, olisivatko toimenpiteet - kuten rokotukset, antibioottien antaminen ja puhtaan veden tarjoaminen - voineet hidastaa tai estää nämä koleraepidemiat ja miten tällaiset toimenpiteet voitaisiin tehokkaimmin toteuttaa tulevissa epidemioissa. Kolera leviää alueilla, joilla on huono sanitaatio ja saastunut vesi, ja ihanteellinen ratkaisu on parantaa infrastruktuuria puhtaan veden ja tehokkaan sanitaation tarjoamiseksi - lähestymistapa, joka on ollut menestyksekäs jo 1800-luvulta lähtien. 1 Epidemian aikana tällaisen infrastruktuurin luominen on harvoin mahdollista. Rokotteen antaminen, joka on yksi ennaltaehkäisevän lääketieteen peruspilareista, on yksi harvoista potentiaalisesti elintärkeistä keinoista. 5 Kirjeenvaihtaja: Marc Lipsitch, epidemiologian professori,

**Tulos**

Koleran mallintaminen: NIH Julkinen saatavuus NIH Public Access

**Esimerkki 1.6063**

Taustaa: Penicillium marneffei on tärkein systeemistä mykoosia aiheuttava lämpödimorfinen sieni Kiinassa ja Kaakkois-Aasiassa. Vaikka miRNA:t tunnustetaan yhä useammin niiden roolista geeniekspression transkription jälkeisessä säätelyssä eläimissä ja kasveissa, miRNA:ita sienissä on tutkittu vähemmän, ja niiden mahdolliset roolit sienidimorfismissa olivat suurelta osin tuntemattomia. P. marneffei -geenisekvenssin perusteella oletamme, että miRNA:n kaltaisia RNA:ita (milRNA:t) voi ilmentyä dimorfisessa sienessä. Menetelmä/päällimmäiset havainnot: Yritimme tunnistaa milRNA:t P. marneffei -bakteerista sekä myseeli- että hiivavaiheessa käyttäen korkean läpimenon sekvensointitekniikkaa. Pieniä RNA:ita ilmentyi runsaammin myseeli- kuin hiivavaiheessa. Sekvenssianalyysi paljasti 24 potentiaalista milRNA-kandidaattia, joista 17 oli myseeli- ja seitsemän hiivavaiheessa. P. marneffeista tunnistettiin kaksi geeniä, dcl-1 ja dcl-2, jotka koodaavat oletettuja Dicerin kaltaisia proteiineja, ja geeni qde-2, joka koodaa Argonaute-tyyppistä proteiinia. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että P. marneffei -sienen dcl-2 oli läheisempää sukua homologeille muissa lämpödimorfisissa patogeenisissä sienissä kuin Penicillium chrysogenumissa ja Aspergillus spp:ssä, mikä viittaa dcl-2:n yhteisevoluutioon lämpödimorfisten sienten keskuudessa. Lisäksi dcl-2:n mRNA-ekspressiotasot olivat korkeammat myseelivaiheessa kuin hiivavaiheessa 7-kertaisesti (P,0,001). Northern blot -analyysi vahvisti kahden milRNA:n, PM-milR-M1:n ja PM-milR-M2:n, ilmentymisen vain myseelivaiheessa. Käyttämällä dcl-1 KO , dcl-2 KO , dcl DKO ja qde-2 KO -deleetio-mutantteja osoitimme, että molempien milRNA:iden biogeneesi oli riippuvainen dcl-2:sta mutta ei dcl-1:stä tai qde-2:sta. PM-milR-M1:n kolmen ennustetun kohteen mRNA-ekspressiotasot nousivat knockdown-kannassa PM-milR-M1 KD , mikä tukee milRNA:iden säätelytoimintaa. Johtopäätökset/merkitys: Tuloksemme antoivat ensimmäiset todisteet milRNA:iden erilaisesta ilmentymisestä lämpödimorfisten sienten eri kasvuvaiheissa ja valaisivat milRNA:n biogeneesiin osallistuvien sieniproteiinien evoluutiota ja transkription jälkeisen kontrollin mahdollista roolia lämpödimorfisuuden hallinnassa.

**Tulos**

MikroRNA:n kaltaisten RNA:iden tunnistaminen Penicillium marneffei -sienen myseeli- ja hiivafaaseissa.

**Esimerkki 1.6064**

Akuutti siirto vs. isäntä -tauti (aGVHD) on tärkeä allogeenisen kantasolusiirron (alloSCT) komplikaatio. Suuria annoksia glukokortikosteroideja suositellaan tällä hetkellä II-IV asteen aGVHD:n ensilinjan hoidoksi, ja 40-50 prosentilla potilaista saavutetaan täydellinen hoitovaste (CR). Toisen linjan hoitoa ei ole vakiintunut. On raportoitu erilaisista vaihtoehdoista, kuten TNFα-vasta-aineista. Tarkastelimme takautuvasti 15 potilaan, joilla oli steroidiresistentti (SR) aGVHD ja joita hoidettiin etanerseptillä laitoksessamme, tuloksia. Potilaille oli tehty elinsiirto hematologisen pahanlaatuisen sairauden vuoksi, ja he saivat joko myeloablatiivisen tai ei-myeloablatiivisen hoito-ohjelman. GVHD:n ennaltaehkäisyyn käytettiin siklosporiini A:ta ja mykofenolihappoa. Akuutti GVHD diagnosoitiin keskimäärin 61 päivää elinsiirron jälkeen. Kaikilla potilailla oli III asteen aGVHD suolistossa. Toisen linjan hoito etanerseptillä aloitettiin keskimäärin 13 päivän kuluttua ensimmäisen linjan hoidon aloittamisesta. Kokonaisvaste oli 53 %, ja CR oli 3 potilaalla ja PR 5 potilaalla. Kokonaiselossaoloajan mediaani etanerseptihoidon aloittamisen jälkeen oli 66 päivää (vaihteluväli 5-267) koko ryhmässä. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli 99 päivää (vaihteluväli 47-267 päivää) vasteen saaneilla ja 17 päivää (vaihteluväli 5-66 päivää) vasteeseen vastaamattomilla (p<0,01). Kaikki potilaat kuitenkin kuolivat. Kuolinsyyt olivat etenevä GVHD seitsemällä potilaalla (47 %), infektio kuudella potilaalla (40 %), sydänkuolema yhdellä potilaalla (6,7 %) ja uusiutuminen yhdellä potilaalla (6,7 %). Toisen linjan hoito etanerseptillä saa aikaan vasteita suoliston SR-aGVHD:ssa, mutta siihen näyttää liittyvän huono pitkäaikainen eloonjääminen jopa vasteeseen vastanneilla potilailla.

**Tulos**

Etanersepti steroidiresistentissä akuutissa graft versus host -taudissa: Yhden keskuksen kokemus

**Esimerkki 1.6065**

Astma on krooninen sairaus, jolla on merkittävä vaikutus elämänlaatuun, ja se on erityisen tärkeä lapsilla ja nuorilla, mikä johtuu osittain siitä, että lapsilla esiintyy enemmän allergioita. Astman esiintyvyys on lisääntynyt dramaattisesti tänä aikana, ja kasvu on ollut suurinta kehittyneiden maiden kaupunkialueilla. Näyttää siltä, että myös kehitysmaissa esiintyvyys saattaa seurata tätä suuntausta. Vaikka tietämyksemme astman patofysiologiasta ja uudempien, turvallisempien lääkkeiden saatavuus ovat parantuneet, taudin kuolleisuus on yleisesti ottaen lisääntynyt viimeisten 30 vuoden aikana. Lasten astman hoidon tavoitteisiin kuuluu kuolleisuuden vähentäminen ja elämänlaadun parantaminen. Erityisiä hoitotavoitteita ovat muun muassa tulehduksen vähentäminen, keuhkojen toiminnan parantaminen, kliinisten oireiden vähentäminen, sairaalahoitojaksojen ja päivystyskäyntien vähentäminen, työ- ja koulupoissaolojen vähentäminen sekä pelastuslääkkeiden tarpeen vähentäminen. Muihin kuin lääkkeellisiin hoitostrategioihin kuuluvat allergeenien välttäminen, ympäristön arviointi allergeenien ja ärsyttävien tekijöiden varalta, potilaan valistus, allergiatestit, keuhkojen toiminnan säännöllinen seuranta sekä astman hallintasuunnitelmien, astmakontrollitestien, huippuvirtausmittareiden ja astmapäiväkirjojen käyttö. Astman hoitotavoitteiden saavuttaminen vähentää astman suoria ja välillisiä kustannuksia ja on taloudellisesti kustannustehokasta. Lasten hoito asettaa ainutlaatuisia haasteita diagnosoinnille ja hoidolle. Diagnoosiin liittyviin haasteisiin kuuluu muiden sairauksien, kuten virusperäisten hengitystiesairauksien tai äänihuulten toimintahäiriöiden, huomioon ottaminen. Hoitoon liittyviin haasteisiin kuuluvat lapsen kyvyn arviointi käyttää inhalaattoreita ja huippuvirtausmittareita sekä liikunnan aiheuttaman astman hoito.

**Tulos**

Lasten ja nuorten astma: Astman diagnosointi ja hoito: Kattava lähestymistapa diagnoosiin ja hoitoon.

**Esimerkki 1.6066**

Corona-virustauti 2019 on levinnyt nopeasti yli 70 maahan ja alueelle ulkomailla, ja yli 80000 tartuntatapausta on aiheuttanut yli kolme tuhatta kuolemantapausta. Potilaiden nopea diagnosointi on edelleen pullonkaula epidemian etenemisen hillitsemisessä. Käytimme automatisoitua kemiluminesenssi-immunomääritystä seerumin IgM- ja IgG-vasta-aineiden havaitsemiseksi 2019-nCoV:tä vastaan 736 koehenkilöllä. COVID-19-potilaat alkoivat reagoida (positiivisesti) spesifisten vasta-aineiden suhteen 7-12 päivän kuluttua sairastumisen alkamisesta. Spesifiset IgM- ja IgG-vasta-aineet lisääntyivät taudin edetessä. IgM:n ja IgG:n ROC-käyrien alaiset pinta-alat olivat 0,988 ja 1,000. Spesifisten vasta-aineiden havaitsemisella on hyvä herkkyys ja spesifisyys. Spesifisten vasta-aineiden osoittaminen kuumeesta kärsiviltä potilailta voi olla hyvä erottelukyky COVID-19:n ja muiden sairauksien välillä, joten se täydentää nukleiinihappodiagnoosia epäiltyjen tapausten varhaisessa diagnosoinnissa. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittajalle/rahoittajalle, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

2019-nCoV:n serologinen toteaminen reagoi epidemiaan: Hyödyllinen lisä nukleiinihappotestaukseen

**Esimerkki 1.6067**

Esitämme yhteenvedon SARS-CoV-infektioiden löydöksistä useissa eläinmalleissa, joista jokainen tukee viruksen lisääntymistä keuhkoissa ja joihin liittyy eriasteisia histopatologisia muutoksia ja/tai kliinisiä sairausoireita. Raportoidaan uusia havaintoja SARS-CoV:n replikaatiosta ja siihen liittyvästä patologiasta kahdessa muussa ikääntyneiden hiirten kannassa (C57BL/6 ja 129S6). Esitämme myös uusia vertailutietoja viruksen replikaatiosta ja siihen liittyvästä patologiasta, kun kultaiset syyrialaiset hamsterit on infektoitu eri SARS-CoV-kannoilla, ja raportoimme neutraloivien vasta-ainetitterien tasoista näiden infektioiden jälkeen sekä näiden kantojen infektioiden ristikkäissuojaavasta tehosta heterologiselta haasteelta suojaamisessa. Lopuksi esitetään yhteenveto erilaisista rokotusmenetelmistä saaduista havainnoista ja keskustellaan saatavilla olevista in vitro- ja in vivo -tiedoista, jotka koskevat taudin mahdollista lisääntymistä aiemmin SARS-CoV:tä vastaan rokotettujen tai SARS-CoV:llä tartunnan saaneiden eläinten uudelleeninfektion jälkeen.

**Tulos**

SARS-CoV-infektion eläinmallit ja rokotteet

**Esimerkki 1.6068**

Matkustajien altistumisriskien arviointia matkustamoissa vaadittiin kiireellisesti, koska liikennelentokoneet ovat yksi tärkeimmistä tartuntatautien kuljettamiseen ja levittämiseen maailmanlaajuisesti käytettävistä välineistä. Tässä tutkimuksessa tehtiin simulaatioita Boeing 737:n matkustamomallilla, jotta voitiin tutkia ilmassa olevien pisaroiden kulkeutumisominaisuuksia ja niihin liittyviä matkustajien tartuntariskejä. Ilmavirtauskentän numeerisia tuloksia verrattiin ensin kirjallisuudessa oleviin kokeellisiin tietoihin simulaatioiden luotettavuuden validoimiseksi. Ilmassa olevien pisaroiden oletettiin vapautuvan matkustajista yskimällä, ja niiden kulkeutumisominaisuudet mallinnettiin käyttäen Lagrangin lähestymistapaa. Numeerisissa tuloksissa havaittiin, että hiukkasten kulkeutumismatka oli hyvin herkkä vapautumispaikoille, ja vaikutus oli merkittävämpi pitkittäis- ja vaakasuunnassa. Ikkunoiden vieressä istuvien matkustajien vapauttamat hiukkaset saattoivat kulkeutua paljon pidemmälle kuin muiden matkustajien. Tämän jälkeen sovellettiin määrällistä lähestymistapaa matkustajien yksilöllisten tartuntariskien arvioimiseksi. Tärkeimmät hiukkasten kulkeutumista koskevat tiedot, kuten hiukkasten viipymäaika, jotka saatiin Lagrangen seurantaprosessista, poimittiin ja integroitiin Wells-Rileyn yhtälöön tartuntariskien arvioimiseksi. Verrattuna Euler-pohjaiseen lähestymistapaan tässä tutkimuksessa esitetty Lagrange-pohjainen lähestymistapa on kestävämpi, koska siinä otetaan huomioon sekä hiukkasten pitoisuus että hiukkasten viipymäaika jokaisen yksittäisen matkustajan hengitysvyöhykkeellä.

**Tulos**

Lentokoneen matkustamon ilmateitse tarttuvien tautitartuntojen riskien arviointi Lagrangen Wells-Riley-lähestymistavan avulla.

**Esimerkki 1.6069**

Vuosi 2020 on virstanpylväs, kun Kiinan hallituksen käynnistämä viisivuotisohjelma, jonka tavoitteena on nostaa yli 70 miljoonaa ihmistä köyhyydestä, päättyy. Köyhyyden vähentäminen on edennyt Kiinassa voimakkaasti, ja tärkeimmät terveysindikaattorit ovat nyt parempia kuin kaikissa keski- ja korkean tulotason maissa keskimäärin. Tartuntatautien ja kroonisten sairauksien aiheuttama kaksinkertainen taakka on kuitenkin edelleen haasteena YK:n kestävän kehityksen tavoitteiden Agenda 2030:n terveystavoitteen saavuttamisessa. Vuonna 2015 noin 44 prosenttia Kiinan köyhästä väestöstä köyhtyi sairauksien vuoksi, mutta jo vuonna 2018 terveyteen liittyvän köyhyyden lievittämisohjelman monialaiset toimet olivat vähentäneet määrän lähes puoleen. Kolmen viime vuoden aikana 15 miljoonaa köyhää ihmistä (98 prosenttia köyhästä väestöstä), joilla oli tartuntatauteja ja kroonisia sairauksia, oli saanut hoitoa ja huolenpitoa useiden sairausvakuutusjärjestelmien ja muiden valtion tukien kautta saadun taloudellisen tuen ansiosta. Tässä artikkelissa tarkastellaan kokemuksia terveyteen liittyvän köyhyyden lievittämisestä Kiinassa ja kiinnitetään erityistä huomiota niihin, jotka edelleen köyhtyvät sairauden vuoksi. Saavutettujen saavutusten vakiinnuttaminen ja perustarpeiden tyydyttäminen niille, jotka ovat edelleen vähäosaisia ja huonokuntoisia, edellyttää terveyspalvelujen saatavuuden ja kohtuuhintaisuuden merkittävää parantamista. Seuraava askel kohti tuottavuuden parantamista ja parempia elinoloja edellyttää terveydenhuollon ammattilaisten valmiuksien parantamista köyhillä alueilla, terveydenhoitoon liittyvien köyhyyden vähentämiseen tähtäävien yhtenäisten toimien edistämistä ja maaseudun elvyttämistoimia. Lisätoimenpiteenä olisi vahvistettava terveysköyhyyden lievittämistä koskevien tietojen seurantaa ja tutkimusta, sillä ne ovat olennaisen tärkeitä, jotta voidaan tuottaa näyttöä ja tietoa, joita tarvitaan tukemaan siirtymistä kestävän kehityksen tavoitteissa ja uudessa Terve Kiina 2030 -ohjelmassa suunniteltuun suuntaan.

**Tulos**

Vuosi 2020 on virstanpylväs köyhyyden ja sairauden noidankehän katkaisemisessa Kiinassa.

**Esimerkki 1.6070**

Spike (S)-proteiini on vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttajan koronaviruksen (CoV) tärkein rakenteellinen glykoproteiini. S-proteiini on voimakas kohde SARS-spesifisille soluvälitteisille immuunivasteille. CoV:n patogeneesimekanismi SARSissa ja erityisten CTL:ien rooli viruksen puhdistumisessa ovat kuitenkin vielä suurelta osin tuntemattomia. Tässä kuvataan tutkimus, joka johtaa uuden HLA-A\*0201-rajoitteisen epitoopin tunnistamiseen S-proteiinin konservoiduilta alueilta. Ensin analysoitiin erilaisia SARS-CoV-sekvenssejä, jotta voitiin ennustaa kahdeksan kandidaattipeptidiä S-proteiinin konservoiduilta alueilta HLA-A\*0201:n sitoutumisen ja proteosomaalisen pilkkoutumisen perusteella. Kahdeksasta peptidiehdokkaasta neljä testattiin HLA-A\*0201-sitoutumismäärityksillä. Näistä neljästä peptidiehdokkaasta Sp8 (S 958-966 , VLNDILSRL) indusoi spesifisiä CTL:iä sekä ex vivo terveiden HLA-A2 + -luovuttajien PBL:ssä että HLA-A2.1/K b -siirtogeenisillä hiirillä, jotka oli immunisoitu täyspitkää S-proteiinia koodaavalla plasmidilla. Immunisoidut hiiret vapauttivat IFN-γ:tä ja lysoivat kohdesoluja stimuloitaessa Sp8-peptidillä stimuloiduilla autologisilla dendriittisillä soluilla verrattuna muihin ehdokkaisiin. Nämä tulokset viittaavat siihen, että Sp8 on luonnollisesti prosessoitu epitooppi. Ehdotamme, että Sp8-epitoopin pitäisi auttaa SARS-CoV-infektion viruksen hallinnan ja immunopatologian mekanismien karakterisoinnissa.

**Tulos**

BMC Immunology SARS-CoV:n piikkiproteiinista peräisin olevan uuden konservoidun HLA-A\*0201-rajoitteisen epitoopin tunnistaminen.

**Esimerkki 1.6071**

Tässä yksikössä kuvataan ihmisen hermosolujen esiasteiden (hNPC) ja hiiren hermosolujen esiasteiden (mNPC) valmistusta ja siirtoa hiiren selkäytimen rintakehän alueelle. Tämän yksikön tekniikoissa kuvataan myös, miten hiiri valmistellaan leikkausta varten tekemällä laminaektomia, jotta selkäydin paljastuu siirtoa varten. Tässä osoitamme, että hiiren selkäytimeen virusvälitteisen demyelinaation jälkeen siirretyt, eGFP:llä geneettisesti merkityt NPC:t voidaan tehokkaasti havaita eGFP-ekspression avulla. Näiden solujen siirto selkäytimeen on tehokas tapa määrittää niiden vaikutukset neurologisissa sairauksissa, kuten multippeliskleroosissa, Alzheimerin taudissa ja selkäydinvammoissa.

**Tulos**

Hiiren ja ihmisen hermoston esiasteiden solujen siirto selkäytimen sisälle.

**Esimerkki 1.6072**

Immuunivälitteisissä sairauksissa Treg- ja proinflammatorisilla Th17-soluilla on ehdotettu olevan joko suppressorinen (hyödyllinen) tai effectorinen (haitallinen) rooli. Virusinfektioiden kudosvauriot voivat johtua suorasta viruksen replikaatiosta tai immunopatologiasta. Viruksen replikaatiota voidaan tehostaa anti-inflammatorisilla vasteilla ja tukahduttaa proinflammatorisilla vasteilla. Treg-solut voivat kuitenkin tukahduttaa proinflammatorisia vasteita ja vähentää immunopatologiaa, kun taas Th17-solujen aiheuttama tulehdus voi lisätä immunopatologiaa. Treg- ja Th17-solujen roolit riippuvat tässä siitä, aiheutuuko kudosvaurio suorasta viruksen replikaatiosta vai immunopatologiasta, jotka vaihtelevat viruksen, taudin vaiheen ja isännän immuunitaustan mukaan. Vaikka kudosvaurion tarkat mekanismit multippeliskleroosissa ja sydänlihastulehduksessa ovat epäselviä, patogeneesin aiheuttajiksi on ehdotettu sekä viruksen replikaatiota että immuunivaikuttajasoluja. Henkilökohtainen lääketiede, joka muuttaa Treg- ja Th17-solujen välistä tasapainoa, voi parantaa viruspatologiaa infektioiden aikana.

**Tulos**

Säätelytason T-solut ja Th17-solut virusinfektioissa: vaikutukset multippeliskleroosiin ja sydänlihastulehdukseen.

**Esimerkki 1.6073**

Polyoksometalaatin Cs 2 K 4 Na[SiW 9 Nb 3 O 40 ]ÁH 2 O 1 syntetisointi ja karakterisointi B-hepatiittiviruksen (HBV) vastaisten ominaisuuksien osalta HepG2.2.15-solua käyttäen. Yhdisteen 1 kasvua estävää vaikutusta HepG2.2.15-soluun arvioitiin metyylitatsolitetratsoliumimäärityksellä. Solunulkoisen hepatiitti B:n pinta-antigeenin (HBsAg), e-antigeenin (HBeAg) ja HBV-DNA:n esiintyminen mitattiin ELISA:n ja reaaliaikaisen PCR:n avulla. Solunsisäisen HBV-DNA:n ja mRNA:n tasot määritettiin Southern blotilla tai käänteistranskriptio-PCR:llä. Antigeenin solunsisäinen jakautuminen mitattiin Western blotilla. Kaupallisesti saatavilla olevan hepatiitti B -lääkkeen, adefoviiridipivoksiilin (ADV), pitoisuus 1995 lmol/l tarvittiin 50 prosentin sytotoksisuuden saavuttamiseksi viljeltyjä soluja vastaan (CC 50 ) yhdeksäntenä päivänä; sitä vastoin vain 1747 lmol/l yhdistettä 1 tarvittiin samaan tulokseen. HepG2.2.15-solujen käsittely yhdisteellä 1 tukahdutti tehokkaasti HBV-antigeenien ja HBV-DNA:n erityksen annos- ja aikariippuvaisesti. IC 50 -arvot määritettiin HBsAg:n osalta 80 lmol/l, HBeAg:n osalta 75 lmol/l ja supernatantin HBV-DNA:n osalta 3,72 lmol/l yhdeksäntenä altistuksen jälkeisenä päivänä, kun taas ADV:n osalta ne olivat 266, 296 ja 30,09 lmol/l. Yhdiste 1 vähensi myös solunsisäistä HBV-DNA:ta, mRNA:ta ja antigeeniä. ADV:n sama annos tuotti huomattavasti vähemmän voimakasta estävää vaikutusta. Yhdiste 1 voi poistaa HBV:n maksasoluista, ja se voi olla terapeuttinen aine HBV-infektion hoitoon. Noin 2 miljardia ihmistä maailmassa on saanut B-hepatiittitartunnan, ja noin 350 miljoonalla on krooninen infektio. HBV kuuluu Hepadnaviridae-heimoon, ja se on ei-sytopatiaa aiheuttava DNA-virus, joka voi replikoitua RNA-väliaineen käänteisen transkription avulla. 1 Pregenominen RNA-väliaine (pgRNA) syntyy solun tuman sisällä. Seuraavaksi pgRNA viedään sytoplasmaan, jossa viruksen koodaama polymeraasi voi muuntaa pgRNA:n miinusjuosteiseksi DNA:ksi; lopulta syntyy kaksisäikeinen, rento, pyöreä DNA-molekyyli. 2,3 Tämä elinkaari sijoittaa HBV:n suurempaan retrovirusten perheeseen, jolle on ominaista käänteinen transkriptiotoiminta, johon liittyy RNA-välikappale. Kroonista B-hepatiittia sairastavia potilaita hoidetaan yleensä joko interferoni alfalla (INF-a) tai nukleosidianalogilla lamivudiinilla (3TC), adefoviirilla, entekaviirilla tai telbivudiinilla, jotka kaikki ovat synteettisiä käänteistranskriptaasin estäjiä. 4,5 INF-a estää viruksen replikaatiota ja toimii immunomodulaattorina, mutta sen teho on rajallinen (vasteosuus 40 %),6 se on kallis ja aiheuttaa vakavia, ei-toivottuja sivuvaikutuksia. 3TC:llä on palautuva estovaikutus, mutta jatkuvaan hoitoon on liittynyt lääkkeelle resistenttien HBV-varianttien kehittyminen jopa 70 prosentilla potilaista neljän vuoden hoidon jälkeen. 7 Adefoviiria, entekaviiria ja telbivudiinia käytetään, kun 3TC-resistenttejä kantoja havaitaan; kuitenkin myös näille lääkkeille on raportoitu resistenssiä. 8 Yhdistelmähoito, kuten nukleosidianalogi ja INF-a, on lupaava lähestymistapa, joka voi tuottaa additiivisia tai synergistisiä vaikutuksia ja vähentää resistenttien kantojen ilmaantumista. Valitettavasti kuhunkin käytettyyn aineeseen liittyvät vakavat haittavaikutukset ovat edelleen olemassa, ja ne voivat jopa lisääntyä. Siksi on ratkaisevan tärkeää kehittää terapeuttisia aineita, joiden teho on parempi ja haittavaikutukset ovat mahdollisimman vähäisiä tai olemattomia. Polyoksometalaatit (POM) ovat metallioksidiklusteri-anioneja, joita voidaan käyttää elektroniikassa, magnetiikassa, homogeenisessa ja heterogeenisessa valokatalyysissä sekä lääketieteessä, jossa ne voivat toimia kasvainten, virusten ja bakteerien vastaisina aineina. 9 Monissa tutkimuksissa on löydetty todisteita siitä, että POM:t voivat estää sekä 0960-894X/$ -see front matter Ó Lyhenteet: SI, selektiivisyysindeksi; IC50, pitoisuudet, jotka estävät HBV:n DNA:n replikaation sekä HBsAg- ja HBeAg-erityksen 50 %:iin; CC50, pitoisuus, jolla saavutettiin 50 %:n sytotoksisuus viljeltyjä soluja vastaan; ADV, adefoviiridipivoksiili.

**Tulos**

Niobium-substituoidun heteropolytungstaatin synteesi, karakterisointi ja biologinen aktiivisuus hepatiitti B -virukseen nähden

**Esimerkki 1.6074**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) infektoi isäntäsoluja sitomalla piikkiglykoproteiininsa reseptorin sidontadomeenin (RBD) ihmisen reseptoriin dipeptidyylipeptidaasi 4:ään (hDPP4). Tässä raportoidaan RBD:hen sitoutumisen ja viruksen pääsyn kannalta kriittisten hDPP4:n jäännösten tunnistamisesta analysoimalla hDPP4-mutantteja. Raportoimamme RBD-hDPP4-kiderakenteen perusteella mutatoituneet jäännökset sijaitsivat RBD:n ja hDPP4:n välisellä rajapinnalla, mikä mahdollisesti muutti hDPP4:n polariteettia, hydrofobisia tai hydrofiilisiä ominaisuuksia, mikä häiritsi tai häiritsi niiden vuorovaikutusta RBD:n kanssa. Käyttämällä pintaplasmoniresonanssin (SPR) sitoutumisanalyysiä ja pseudovirusinfektiomääritystä osoitimme, että useat hDPP4-RBD-sitoutumisrajapinnassa olevat jäännökset olivat tärkeitä hDPP4-RBD-sitoutumisessa ja viruksen pääsyssä. Nämä tulokset tarjoavat atomista tietoa hDPP4:n ja MERS-CoV RBD:n välisten vuorovaikutusten ominaisuuksista ja tarjoavat myös mahdollisen selityksen MERS-CoV-infektion solu- ja lajitrooppisuudelle.

**Tulos**

MERS-CoV:n sitoutumisen ja kulkeutumisen kannalta kriittisten jäännösten tunnistaminen ihmisen DPP4-reseptorista.

**Esimerkki 1.6075**

Vanhoilla hiirillä on osa vaurioista osana elinten toiminnan asteittaista heikkenemistä, joka määrittelee ikääntymisen. Tutkimushenkilökunta, kotieläintalouden henkilökunta tai eläinlääkärit havaitsevat ulkoiset ja tunnusteltavat vauriot testien, häkin vaihdon tai fyysisten tutkimusten yhteydessä. Vaikka nämä helposti havaittavat vauriot voivat aiheuttaa hälytyksen, kaikki eivät aiheuta kohtuutonta ahdistusta tai ole hengenvaarallisia. Ikääntymistutkimuksessa hiiriä pidetään lähes eliniän loppuun asti, joka voi olla kannasta ja geneettisestä manipulaatiosta riippuen jopa 33 kuukautta. Ikääntymistutkimukseen liittyy ainutlaatuisia hyvinvointikysymyksiä, jotka liittyvät ikääntymiseen liittyvään heikkenemiseen, heikentymiseen, haurauteen ja kroonisten sairauksien aiheuttamaan kipuun. Tehokkaaseen ikääntymistutkimusohjelmaan kuuluu tutkimus-, kasvatus- ja eläinlääkintähenkilöstön sekä laitoksen eläinten hoito- ja käyttökomitean jäsenten yhteistyö ja koulutus. Tämä yhteistyö on ratkaisevan tärkeää, jotta iäkkäitä hiiriä voidaan pitää inhimillisesti ja estää ei-tappavien sairauksien aiheuttama liiallinen sensurointi. Osa koulutusprosessia on tutustua siihen, miten vanhat hiiret näyttävät kliinisesti, ruumiinavauksessa ja histopatologisesti. Tämä perustieto on tärkeää määriteltäessä inhimillisiä loppupisteitä, määriteltäessä terveyden kestoa, kuolinsyitä ja toimenpiteiden vaikutuksia. Tämän asiakirjan tavoitteena on esitellä tutkijoille ikään liittyviä sairauksia ja hiirten vaurioitumismalleja kliinisestä esiintymisestä patologiseen arviointiin. Tätä varten esitellään ja havainnollistetaan yleisiä kliinisiä oireita, ruumiinavauksia ja histopatologisia vaurioita, joita on havaittu Washingtonin yliopistossa ylläpidettävien ikääntyvien pesäkkeiden osajoukoissa.

**Tulos**

Ikääntyvien hiirten käytännön patologia

**Esimerkki 1.6076**

Elävien solujen kuvantaminen mahdollistaa elävien solujen dynaamisten prosessien tutkimisen reaaliajassa käyttämällä sopivia reportteriproteiineja ja värjäämällä tiettyjä solurakenteita ja/tai organelleja. Kehittyneiden optisten laitteiden ja parempien soluviljelyprotokollien myötä siitä on tullut nopeasti kasvava tutkimusmenetelmä. Tämän tekniikan menestys riippuu pääasiassa sopivien raportointiproteiinien valinnasta, solutyyppikohtaisia promoottoreita sisältävien rekombinanttiplasmidien rakentamisesta sekä luotettavista geeninsiirtomenetelmistä. Tämän katsauksen tarkoituksena on antaa yleiskatsaus viimeaikaisesta kehityksestä merkkiproteiinien (bioluminesenssi ja fluoresenssi) ja menetelmien (fluoresenssiresonanssienergiansiirto, fluoresenssin talteenotto fotovärjäytymisen jälkeen ja proximity ligation assay) alalla, joita on käytetty biologisten prosessien paremman kuvantamisen aikaansaamiseksi hepatoomasoluissa. Lisäksi käsitellään merkkiproteiinien erilaisia ilmentymisjärjestelmiä ja geeninsiirtotapoja, ja esimerkkinä on lipidipisaroiden muodostumisen tutkiminen hepatosyyteissä.

**Tulos**

Viimeaikaiset edistysaskeleet hepatoomasolujen elävien solujen kuvantamisessa

**Esimerkki 1.6077**

Aptameerit ovat spesifisiä nukleiinihapposekvenssejä, jotka voivat sitoutua monenlaisiin muihin kuin nukleiinihappokohteisiin suurella affiniteetilla ja spesifisyydellä. Nämä molekyylit tunnistetaan ja valitaan in vitro -prosessilla, jota kutsutaan SELEXiksi (systemaattinen ligandien evoluutio eksponentiaalisen rikastamisen avulla). Proteiinit ovat yleisimpiä kohteita aptameerien valinnassa. Diagnoosi- ja osoitusmäärityksissä aptameerit ovat vaihtoehto vasta-aineille tunnistusaineina. Solujen havaitseminen on lupaava alue aptameeritutkimuksessa. Yksi sen tärkeimmistä eduista on kyky kohdistaa ja erottaa mikrobikannat toisistaan ilman, että on olemassa aiempaa tietoa kyseisessä mikro-organismissa esiintyvistä kalvomolekyyleistä tai rakenteellisista muutoksista. Tässä katsauksessa keskitytään aptameereihin, SELEX-menettelyihin ja aptameereihin perustuviin biosensoreihin (aptasensorit) patogeenisten mikro-organismien ja virusten havaitsemiseksi. Erityistä huomiota kiinnitetään nanohiukkaspohjaisiin alustoihin.

**Tulos**

Aptasensorit mikrobi- ja viruspatogeenien havaitsemiseen

**Esimerkki 1.6078**

Pieni molekyylikirjasto, joka sisältää 480 tunnettua bioaktiivista yhdistettä, tutkittiin viruksen vastaisen aktiivisuuden varalta poliovirusta vastaan käyttäen solun fluoresenssi-resonanssinergiansiirtoa (FRET) viruksen proteaasiaktiivisuuden määritykseen. Viruksen replikaatiota estävillä yhdisteillä käsiteltyjä infektoituneita reportterisoluja tutkittiin fluoresenssimikroskoopilla 7,5 tuntia infektion jälkeen. Kaksitoista molekyyliä osoitti kohtalaista tai voimakasta antiviraalista aktiivisuutta alle 32 M:n pitoisuuksilla ensisijaisessa seulonnassa. Kolme yhdistettä, anisomysiini, linolihappo ja lykoriini, valittiin validoitavaksi. Tulosten vahvistamiseksi tehtiin annosriippuvainen sytotoksisuusmääritys ja sekundaarinen seulonta perinteisellä plakkimäärityksellä. Kehitettyä menetelmää voidaan käyttää viruslääkkeitä sisältävien molekyylien nopeaan seulontaan.

**Tulos**

Polioviruksen replikaatiota häiritsevien inhibiittorien nopea tunnistaminen solupohjaisella määrityksellä

**Esimerkki 1.6079**

COVID-19 leviää ympäri maailmaa. Maaliskuun 23. päivään 2020 mennessä 173 12 maassa ja alueella maailmassa oli vahvistettu yli 346 000 tapausta, ja yli 14 700 ihmistä oli kuollut. Kiinan ulkopuolella 13 vahvistettuja tapauksia oli myös yli 81 000 ja kuolemantapauksia yli 3200. Tässä tutkimuksessa ehdotettiin 14 konvolutiivista neuroverkkoa (Convolutional Neural Network, CNN) vahvistettujen tapausten määrän analysoimiseksi ja ennustamiseksi. 15 Tässä tutkimuksessa keskityttiin useisiin kaupunkeihin, joissa oli eniten vahvistettuja tapauksia Kiinassa, ja ehdotettiin COVID-19 16 -ennustemallia, joka perustui CNN:n syvän neuroverkon menetelmään. Eri algoritmien 17 kokonaistehokkuuden vertailemiseksi tämän tutkimuksen kokeessa käytettiin absoluuttisen virheen keskiarvon ja neliövirheen keskiarvon 18 indikaattoreita. Kokeen tulokset osoittivat, että muihin syväoppimismenetelmiin verrattuna tässä tutkimuksessa ehdotetulla CNN-mallilla on suurin ennustustehokkuus. Tässä tutkimuksessa varmistettiin myös mallin 20 toteutettavuus ja käytännöllisyys vahvistettujen COVID-19-tapausten kumulatiivisen määrän ennustamisessa. 21 Tässä tutkimuksessa varmistettiin myös mallin toteutettavuus ja käytännöllisyys. 22

**Tulos**

Monisyöttöinen syvä konvolutiivinen neuroverkkomalli COVID-19-ennusteiden laatimiseksi Kiinassa 2

**Esimerkki 1.6080**

Kiinassa sijaitsevalta sikafarmilta kerätystä jätevedestä eristettiin uusi virulentti bakteriofagi, vB\_BbrM\_PHB04, joka tarttuu Bordetella bronchisepticaan. Faagi vB\_BbrM\_PHB04 kasvoi laajalla lämpötila- ja pH-olosuhteiden vaihteluvälillä ja osoitti erilaista levitystehokkuutta ja lytistä spektriä samoissa kannoissa 25 °C:ssa ja 37 °C:ssa. Korkean läpimenon sekvensointi osoitti, että vB\_BbrM\_PHB04:llä on lineaarinen kaksijuosteinen DNA-genomi, jossa on 124 oletettua avointa lukukehystä. Kaiken kaikkiaan vB\_BbrM\_PHB04:n genomi oli hyvin vähän samankaltainen (suurin nukleotidi-identiteetti 82 %, 1 %:n kattavuus) muiden GenBank-tietokannassa olevien faagisekvenssien kanssa. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että vB\_BbrM\_PHB04 on uusi Myoviridae-heimon jäsen. Lisäksi polymeraasiketjureaktioon perustuva faagigeenien havaitseminen faagiresistenteissä B. bronchiseptica -muunnoksissa ei paljastanut todisteita faagin vB\_BbrM\_PHB04 lysogeenisestä aktiivisuudesta. Käsittelijä: Tim Skern.

**Tulos**

Sian Bordetella bronchiseptica -bakteeria infektoivan, äskettäin havaitun bakteriofagin karakterisointi.

**Esimerkki 1.6081**

Ihmisen genetiikka vaikuttaa moniin hengitystieinfektioiden patologisiin ja kliinisiin fenotyyppeihin, mutta taudin muokkaajien osuus on edelleen aliarvostettu. Hyödynsimme Collaborative Cross (CC) -hiirten geneettistä vertailupopulaatiota kartoittaaksemme geneettiset modifioijat, jotka vaikuttavat Pseudomonas aeruginosa -keuhkoinfektion vakavuuteen. P. aeruginosa -hengitystieinfektion seulonnassa 39 CC-linjan kohortissa on havaittavissa erilaisia tautifenotyyppejä täydellisestä resistenssistä tappavaan tautiin. Eloonjäämisajoissa tapahtuneiden suurten muutosten perusteella kartoitettiin kvantitatiivisen ominaisuuden lokus (QTL) hiiren kromosomissa 3 genomiväliin Mb 110,4-120,5. Tämän 31 proteiinia koodaavasta geenistä koostuvan lokuksen sisällä tunnistettiin kaksi kandidaattigeeniä, nimittäin dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (Dpyd) ja sfingosiini-1-fosfaattireseptori 1 (S1pr1), genominlaajuisen merkitsevyystason ja tautigeenien priorisoinnin perusteella. S1pr1-geenin toiminnallinen validointi farmakologisella kohdentamisella C57BL/ 6NCrl-hiirissä vahvisti sen merkityksen P. aeruginosa -patofysiologiassa. Kromosomissa 1 (Mb 97,0-105,0) sijaitsevan syntenisen ihmisen lokuksen alueellisessa geneettisessä assosiaatioanalyysissä havaittiin kuitenkin kanadalaispotilaiden kohortissa, joilla oli kystinen fibroosi (CF), kaksi yksittäisnukleotidipolymorfismia (rs10875080 ja rs11582736), jotka on liitetty Dpyd-geeniin ja jotka olivat merkitsevästi yhteydessä ikään ensimmäisessä P. aeruginosa -infektiossa. Näin ollen on näyttöä siitä, että molemmat geenit saattavat olla osallisina tässä taudissa. Tuloksemme osoittavat, että hiirten modifioivien lokusten löytäminen voi tuottaa tietoa, jolla on merkitystä ihmisen taudin etenemisen kannalta. TÄRKEYS P. aeruginosan aiheuttama hengitystieinfektio on yksi kriittisimmistä terveyshaitoista maailmanlaajuisesti. P. aeruginosa -infektiosta kärsiviä ovat muun muassa potilaat, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä, kuten potilaat, joilla on kystinen fibroosi (CF) -perinnöllinen sairaus tai muu kuin CF-perinnöllinen keuhkoputkitauti. Taudin seuraukset vaihtelevat kuolemaan johtavasta keuhkokuumeesta krooniseen hengenvaaralliseen infektioon ja tulehdukseen, jotka johtavat keuhkojen toiminnan asteittaiseen heikkenemiseen. Näiden hengitystieinfektioiden kehittymiseen on useita syitä. Infektioalttiuden taustalla olevia geneettisiä tekijöitä tunnetaan kuitenkin huonosti, ja niitä on vaikea ennustaa. Tutkimuksessamme käytettiin uusia lähestymistapoja ja parannettuja hiiritaudin malleja sellaisten geneettisten tekijöiden tunnistamiseksi, jotka vaikuttavat P. aeruginosa -keuhkoinfektion vakavuuteen. Tunnistimme geeniehdokkaita, jotka lisäävät ymmärrystä P. aeruginosa -infektiosta ihmisillä ja tarjoavat konseptitodistuksen, jota voitaisiin hyödyntää muissa bakteeri-infektion välittämissä ihmisen patologioissa.

**Tulos**

Yhteistyöhön perustuvat risteytyshiiret tuottavat geneettisiä modifiointitekijöitä Pseudomonas aeruginosa -infektiota vastaan ihmisen keuhkosairauksissa.

**Esimerkki 1.6082**

Makrofageilla on tärkeitä suojaavia tehtäviä herpes simplex -viruksen tyypin 1 (HSV-1) aiheuttaman infektion aikana. Molekyylimekanismit, jotka rajoittavat viruksen leviämistä ja suojaavat vakavalta taudilta, ovat kuitenkin epäselviä. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että makrofagit ottavat HSV-1:n vastaan endosytoosin kautta ja kuljettavat virionit multivesikulaarisiin kehoihin (MVB). MVB:ssä happokeramidaasi (aCDaasi) muuntaa keramidia sfingosiiniksi ja lisää sfingosiinirikkaiden intraluminaalisten vesikkelien (ILV) muodostumista. Kun HSV-1-partikkelit saavuttavat MVB:t, sfingosiinirikkaat ILV:t sitoutuvat HSV-1-partikkeleihin, mikä rajoittaa fuusioitumista rajoittavan endosomaalisen kalvon kanssa ja estää solutartunnan. ACDaasin puute makrofagiviljelmissä tai Asah1 -/-hiirissä johtaa HSV-1:n lisääntymiseen, ja Asah1 -/-hiiret kuolevat pian systeemisen tai intravaginaalisen inokulaation jälkeen. Makrofagien käsittely sfingosiinia tehostavilla yhdisteillä estää HSV-1:n lisääntymisen, mikä viittaa tämän reitin terapeuttiseen potentiaaliin. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että aCDase kuormittaa ILV:t sfingosiinilla, joka estää HSV-1-kapsidien tunkeutumisen sytosoliin.

**Tulos**

18 Huippuosaamisen keskittymä RESIST (EXC 2155)

**Esimerkki 1.6083**

Useimmat paramyksovirukset pääsevät soluun fuusioitumalla suoraan viruskuoren ja plasmakalvon välille. Aiemmat tutkimuksemme osoittivat Newcastlen tautiviruksen (NDV) kolokalisaation varhaisen endosomin merkkiaineen EEA1:n kanssa ja NDV:n fuusion estämisen kaveoliinifosforyloivalla lääkeaineella, forboli 12-myristaatti 13-asetaatilla (PMA), mikä sai meidät ehdottamaan, että NDV pääsee soluihin endosytoosin kautta. Tässä osoitamme, että NDV-F:n edistämä virus-solufuusio ja solu-solufuusio lisääntyvät noin 30 prosenttia sen jälkeen, kun ne on lyhytaikaisesti altistettu matalalle pH:lle HeLa- ja ELL-0-soluissa, mutta ei NDV-reseptoripuutteellisissa solulinjoissa, kuten GM95:ssä tai Lec1:ssä. Lyhytaikaisen matalan pH:n altistuksen jälkeen NDV-fuusion prosenttiosuus 29 °C:ssa oli samanlainen kuin 37 °C:ssa ilman happaman pH:n stimulaatiota, mikä tarkoittaa, että hapan pH pienentäisi energeettistä estettä fuusion tehostamiseksi. Lisäksi solujen esi-inkubointi proteiinikinaasi C:n estäjällä bisindolymaleimidillä johti noin 30 prosentin estoon NDV:n infektiivisyydestä, mikä viittaa siihen, että osa viruspopulaatiosta pääsee soluihin reseptorivälitteisen endosytoosin kautta. Lisäksi GTPaasi dynamiinin osallistuminen NDV:n tunkeutumiseen on osoitettu, sillä sen spesifinen estäjä dynasore heikensi myös NDV:n fuusiota ja infektiivisyyttä. Endosomaalista happamoitumista estävät lääkkeet, kuten konkanamysiini A, monensiini ja klorokiini, vaikuttivat merkittävästi isäntäsolujen optimaaliseen infektioon. Nämä tulokset tukevat hypoteesiamme, jonka mukaan NDV:n pääsy ELL-0- ja HeLa-soluihin tapahtuu plasmakalvon kautta sekä dynamiini-alhainen pH- ja reseptori-riippuvaisen endosytoosin avulla.

**Tulos**

Newcastlen tautiviruksen pääsy isäntäsoluun: Happaman pH:n ja endosytoosin merkitys

**Esimerkki 1.6084**

Norovirusten lisääntymiseen tarvittavien isäntätekijöiden tuntemusta ovat haitanneet ihmisen norovirusten viljelyyn liittyvät haasteet. Olemme yhdistäneet viruksen translaatio- ja replikaatiokompleksien proteomianalyysin CRISPR-seulontaan, jotta voimme tunnistaa isäntätekijät, joita norovirusinfektio edellyttää. Keskeinen stressirakeen komponentti G3BP1 tunnistettiin isäntätekijäksi, joka on välttämätön ihmisen ja hiiren norovirusinfektion tehokkuudelle, mikä osoittaa, että sen toiminta on konservoitunut koko norovirussuvussa. Lisäksi osoitamme, että G3BP1 toimii viruksen VPg-riippuvaisen translaation initiaation uudessa paradigmassa, joka edistää translaatiokompleksien kokoamista VPg:hen sidotun viruksen positiivisen aistimuksen omaavan RNA:n genomissa helpottamalla ribosomien rekrytointia. Tietomme paljastavat G3BP1:lle uudenlaisen tehtävän positiivisen aistimuksen RNA-virusten elinkaaressa ja tunnistavat ensimmäisen isäntätekijän, jolla on pan-noroviruspro-virusaktiivisuus.

**Tulos**

Norovirukset kumoavat G3BP1:n stressirakeen ydinkomponentin edistääkseen viruksen VPg-riippuvaista translaatiota.

**Esimerkki 1.6085**

Taustaa: H1N1-influenssaviruksen aiheuttama hengitystiesairaus puhkesi vuonna 2009 maailmanlaajuisesti. Osa potilaista joutui teho-osastolle (ICU). Ei-invasiivisen ventilaation (NIV) käyttö näillä potilailla on kiistanalaista, koska aerosolien leviäminen voi saastuttaa ympäristön ja hoitohenkilökunnan. Menetelmät: Kuvata hengitystieprofiili, kuolleisuus ja NIV:n käytöstä saatava hyöty potilailla, joilla oli vahvistettu AH1N1-influenssadiagnoosi ja jotka otettiin teho-osastolle vuonna 2009. Tulokset: Sairaalassamme vahvistettiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä yhteensä 1 401 A H1N1-influenssatapausta vuonna 2009, ja 20 potilasta otettiin teho-osastolle. Potilaiden ikä vaihteli 18-74 vuoteen (mediaani 42 vuotta). Akuutti hengitysvajaus (ARF) esiintyi 70 prosentilla potilaista. Akuutin fysiologian ja kroonisen terveyden arvioinnin II-pisteiden mediaani oli 7 (vaihteluväli 7-25). Niistä 14 potilaasta, joille kehittyi ARF, 85,7 % tarvitsi NIV:tä ja 14 % invasiivista MV-menetelmää sisäänoton yhteydessä. NIV:n onnistumisprosentti (41,6 %) oli korkeampi kuin muiden kuvaama. Sairaalakuolleisuus oli 2,1 %. Kun influenssa A H1N1 saapui Brasiliaan, tauti oli jo valmiiksi endeemisessä hälytystilassa muissa maissa. Väestö oli jo tietoinen oireista ja terveydenhuoltojärjestelmä hoidosta. Tämän ansiosta potilaat voitiin hoitaa asianmukaisesti ja nopeasti influenssa A H1N1:n vuoksi, ja terveydenhuoltohenkilöstö ryhtyi suojatoimenpiteisiin tartunnan välttämiseksi. Päätelmät: Tutkimuksessamme havaitsimme, että ei-invasiivisen ventilaation onnistuminen ja kuolleisuus olivat korkeat influenssa A H1N1:tä sairastavilla potilailla.

**Tulos**

Korkeat onnistumis- ja alhaiset kuolleisuusluvut ei-invasiivisella ventilaatiolla A H1N1 -influenssapotilailla tertiäärisairaalassa.

**Esimerkki 1.6086**

Vesikkeli-membraaniproteiiniin assosioitunut proteiini A (VAPA) ja oksysterolia sitova proteiini (OSBP) säätelevät solunsisäistä kolesterolin homeostaasia, jota tarvitaan monissa virusinfektioissa. Tunkeutumisen aikana virukset tai virusta sisältävät vesikkelit voivat fuusioitua endosomaalisten kalvojen kanssa välittäen virionien sytosolista vapautumista, ja endosomaalisen kolesterolin muutokset voivat estää tämän tunkeutumisvaiheen. Osoitamme, että viruksen vastainen efektoriproteiini interferoni-indusoituva transmembraaniproteiini 3 (IFITM3) on vuorovaikutuksessa VAPA:n kanssa ja estää sen assosioitumisen OSBP:n kanssa, mikä häiritsee solunsisäistä kolesterolin homeostaasiaa ja estää viruksen pääsyn. Muuttamalla VAPA-OSBP:n toimintaa IFITM3 saa aikaan merkittävän kolesterolin kertymisen multivesikulaarisiin elimiin ja myöhäisiin endosomeihin, mikä estää intraluminaalisten virionin sisältävien vesikkelien fuusioitumisen endosomaalisten kalvojen kanssa ja estää siten viruksen vapautumisen sytosoliin. Näin ollen VAPA-geenin ektooppinen ilmentyminen tai poistaminen vaikuttaa merkittävästi IFITM3:n välittämään viruksen sisäänpääsyn estoon. Näin ollen IFITM3 häiritsee solunsisäistä kolesterolin homeostaasia estääkseen viruksen pääsyn, mikä korostaa entisestään kolesterolin merkitystä virusinfektiossa.

**Tulos**

Antiviraalinen efektori IFITM3 häiritsee solunsisäistä kolesterolin homeostaasia estääkseen viruksen pääsyn sisään.

**Esimerkki 1.6087**

Aiempi in vitro -vertailututkimuksemme, joka koski kissojen koronavirusparia (FCoV), jotka erosivat toisistaan ainoastaan ORF3abc-alueidensa koskemattomuuden suhteen, osoitti, että typin II kissojen tarttuvan vatsakalvotulehduksen viruksen (FIPV) tehokkaassa makrofagi/monosyyttitrooppisuudessa on tärkeä rooli. Tässä tutkimuksessa kuvaamme haastekokeen samoilla rekombinanttisilla FCoV-viruksilla saadaksemme tietoa näiden virusten in vivo -ominaisuuksista. Vaikka emovirus FIPV DF-2 aiheutti kissojen tarttuvan vatsakalvotulehduksen kaikissa tartunnan saaneissa kissoissa, sen rekombinantti PBFIPV-DF-2, joka erosi toisistaan vain seitsemällä nukleotidilla, osoittautui yllättävän matalavirulenttiseksi, vaikka se aiheutti akuutin kuumeisen jakson samalla tavalla kuin alkuperäinen FIPV DF-2. PBFIPV-DF-2-infektio aiheutti huomattavasti alhaisemmat viruksen neutralointitiitterit kuin sen emovirus, eikä siinä esiintynyt viremian toista vaihetta ja taudin kuolemaan johtavaa kulkua. Rekombinantti PBFIPV-DF-2-R3i, jonka ORF3abc on täydennetty, sai biologisia ominaisuuksia, jotka erottavat kissan enterokoronaviruksen (FECV) ja FIPV:n biotyypit toisistaan, kuten intensiivinen replikaatio suolistossa, viremian puuttuminen ja heikko tai olematon serologinen vaste. Käänteistä geneettistä lähestymistapaa käyttäen tutkimuksemme on ensimmäinen kokeellinen todiste siitä, että ORF3abc todellakin vastaa FECV:n replikaation rajoittumisesta suolistoon in vivo. Viittaus: Bálint Á , Farsang A, Zádori Z, Belák S (2014) Comparative In Vivo Analysis of Recombinant Type II Feline Coronaviruses with Truncated and Completed ORF3 Region. PLoS ONE 9(2): e88758.

**Tulos**

Vertaileva in vivo -analyysi tyypin II rekombinanttisista kissojen koronaviruksista, joiden ORF3-alue on lyhennetty ja valmis.

**Esimerkki 1.6088**

Fosfatidylinositoli-4-kinaasit (PI4K:t) ja pienet guanosiinitrifosfataasit (GTPaasit) ovat välttämättömiä prosesseissa, jotka edellyttävät fosfatidylinositoli-4-fosfaattia (PI4P) sisältävien kalvojen laajentamista ja uudelleenmuotoilua, kuten sytokinesiassa, malariapatogeenien solunsisäisessä kehityksessä ja monenlaisten RNA-virusten replikaatiossa. PI4K:n, GTPaasien ja niiden vaikuttajien koordinoinnin rakenteellista perustaa ei kuitenkaan tunneta. Tässä kuvaamme PI4KB:n (PI4KIIIβ) rakenteita pieneen GTPaasi Rab11a:han sitoutuneena ilman Rab11-efektoriproteiinia FIP3:a ja sen kanssa. Rab11-PI4KIIIβ:n rajapinta on ainutlaatuinen Rab-kompleksien tunnettuihin rakenteisiin verrattuna, eikä siihen liity GTPaasi-efektoreiden käyttämiä kytkinalueita. Tietomme tarjoavat mekanismin sille, miten PI4KIIIβ koordinoi Rab11:ää ja sen efektoreita PI4P-rikastetuilla kalvoilla, ja ne tarjoavat myös strategioita sellaisten spesifisten inhibiittorien suunnittelua varten, jotka voisivat mahdollisesti kohdistua plasmodiaaliseen PI4KIIIβ:hen malarian torjumiseksi.

**Tulos**

PI4KIIIβ-kompleksien rakenteet osoittavat Rab11:n ja sen efektoreiden samanaikaisen rekrytoinnin Europe PMC Funders Group

**Esimerkki 1.6089**

Vakavat virusinfektiot ovat yleinen sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy allogeenisen kantasolusiirron jälkeen. Niitä esiintyy suurimmalla osalla allograftin vastaanottajista, ja 17-20 % niistä johtaa kuolemaan. Nämä vakavat infektiot voivat pitkittyä tai toistua, ja ne lisäävät huomattavasti toimenpiteen kustannuksia, sekä inhimillisiä että taloudellisia. Monet allogeeniseen kantasolusiirtoon liittyvät piirteet vaikuttavat osaltaan virustautien suureen määrään. Sytotoksiset ja immunosuppressiiviset lääkkeet, joita annetaan ennen siirtoa isännän hematopoieettisen/immuunijärjestelmän ja siihen liittyvien pahanlaatuisten tautien eliminoimiseksi, viive immuunijärjestelmän ontogenian uudelleenkehityksessä siirron jälkeen sekä immunosuppressiiviset lääkkeet, joita annetaan siirteen ja isännän välisen taudin (GvHD) ehkäisemiseksi, ja itse GvHD:n vaikutukset tekevät kantasolusiirteen vastaanottajista alttiita endogeenisten (piilevien) ja eksogeenisten (yhteisön) virusten aiheuttamille taudeille, eivätkä he kykene hallitsemaan niitä yhtä nopeasti ja tehokkaasti kuin useimmat normaalit ihmiset.

**Tulos**

Antiviraalinen T-soluhoito

**Esimerkki 1.6090**

Vuonna 2003 vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) kauhistutti taiwanilaisia sairaanhoitajia, ja neljä heistä menetti henkensä työskennellessään SARS-potilaiden parissa. Tässä tutkimuksessa pyrittiin tunnistamaan vaihekohtaisia vaikeuksia, joita Taiwanin eloonjääneet etulinjan sairaanhoitajat kohtasivat SARSin vastaisen prosessin aikana. Tutkimuksessa käytettiin kaksivaiheista menetelmän sisäistä laadullista triangulaatiotutkimusasetelmaa, jonka avulla saatiin 200 osallistujan syvälliset ja luottamukselliset ajatukset hoitoa edeltävän, konkreettisen hoitotyön ja hoitotyön jälkeisen vaiheen aikana. SARS-potilaiden hoidon laatuun liittyviä vaiheittaisia vaikeuksia ja uhkia tunnistettiin kuusi päätyyppiä kunkin hoitoprosessin vaiheen mukaan. Lisäksi tutkittiin neljää teemaa, joista keskustellaan, jotta saadaan taustatietoa, jonka avulla voidaan ymmärtää paremmin sairaanhoitajien monitahoisia tarpeita tämän kriisin aikana. Näin ollen kehitettiin käsitteellinen kehys tämän monimutkaisen ilmiön kuvaamiseksi.

**Tulos**

Kuoleminen ja välittäminen äärilaidalla: Taiwanissa eloonjääneiden sairaanhoitajien pohdintoja vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää sairastavien potilaiden hoidosta.

**Esimerkki 1.6091**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin lentivirusvektorin kehitystä ja transduktiotehokkuutta sian hengitysteiden epiteelien (PAE) hyvin erilaistuneissa primaariviljelmissä ja villityypin sioilla in vivo. Havaitsimme geeninsiirron tehokkuuden olevan samankaltainen kuin ihmisen hengitysteiden epiteelissä (HAE). Mielenkiintoista oli, että kissan immuunikatovirukseen (FIV) perustuvilla vektoreilla siirrettiin immortalisoituja sikojen soluja sekä sikojen primaarisoluja tehokkaammin kuin HIV-1-pohjaisilla vektoreilla. PAE:t ilmentävät TRIM5α:ta, hyvin karakterisoitua lajispesifistä lentiviruksen rajoitustekijää. Vertailimme sian TRIM5α:n rajoittavia ominaisuuksia FIV- ja HIV-pohjaisia vektoreita vastaan käyttämällä gain- ja loss of function -menetelmiä. Emme havainneet vaikutusta HIV-1:n tai FIV:n antaman siirtogeenin ilmentymiseen vastauksena sian TRIM5α:n yli- tai aliekspressioon. Arvioidaksemme GP64-FIV:n kykyä siirtää sian hengitysteitä in vivo, annoimme mCherryä ilmentävän vektorin 4 viikon ikäisten sikojen keuhkojen henkitorven lohkoon ja etsoideaaliseen sinukseen. Viikkoa myöhemmin mCherryä ilmentäviä epiteelisoluja havaittiin helposti. Tuloksemme osoittavat, että pseudotyyppiset FIV-vektorit aiheuttavat sian epiteeleissä samanlaista trooppisuutta kuin ihmisen HAE:ssä havaittiin, ja ne tukevat entisestään GP64:n valintaa sopivaksi kuoren pseudotyypiksi tuleviin prekliinisiin geeniterapiatutkimuksiin kystisen fibroosin (CF) sikamallissa.

**Tulos**

Viittaus: e56; Molecular Therapy-Nucleic Acids (2012) 1, e56.

**Esimerkki 1.6092**

Olemme luoneet hiirimallin, jossa esiintyy sepelvaltimotulehduksen oireita Candida albicansista vapautuvan CAWS:n peräkkäisten injektioiden jälkeen. Tässä tutkimuksessa tarkastelimme neutrofiilien aktivoitumista alkuvaiheessa CAWS-injektion jälkeen vatsansisäisesti. Veriprofiilit ja neutrofiilien toiminnot määritettiin 10 minuutista 16 tuntiin injektion jälkeen. Samalla mitattiin tulehdussytokiinien ja kemokiinien pitoisuudet plasmassa. Lisäksi mitattiin ICAM-1:n taso valtimon endoteelisolujen vaurion merkkiaineena. Perifeeristen leukosyyttien määrä lisääntyi välittömästi CAWS-injektion jälkeen, erityisesti neutrofiilien osalta. Neutrofiilien in vitro -herkkyys ärsykkeille lisääntyi. Lisäksi proinflammatoriset sytokiinit (IL-1β, IL-12 ja IL-6) lisääntyivät plasmassa aluksi, minkä jälkeen IL-10:n, G-CSF:n, MIP-2:n ja liukoisen ICAM-1:n pitoisuudet kasvoivat. Paikallisesti ICAM-1:n viesti valtimoiden seinämissä lisääntyi merkittävästi 16 tuntia CAWS-injektion jälkeen. Plasmassa havaittiin C3-pitoisuuden vähenemistä, mikä viittaa komplementin aktivoitumiseen ja kulutukseen. Yhteenvetona voidaan todeta, että CAWS-injektion jälkeen neutrofiilit aktivoituivat, minkä jälkeen komplementti aktivoitui ja tuotettiin proinflammatorisia sytokiineja, kemokiineja ja G-CSF:ää, jotka voivat olla osallisina sepelvaltimotulehduksen kehittymisessä.

**Tulos**

C. albicansin vesiliukoisen mannoproteiini-β-glukaanikompleksin (CAWS) aiheuttama neutrofiilien aktivoituminen ja valtimotulehdus.

**Esimerkki 1.6093**

A- ja C-tyypin influenssavirusten NS-segmentin ääripäiden vaihtoa käänteisgeneettisissä järjestelmissä käytettiin arvioitaessa niiden oletettua roolia tyyppispesifisyydessä. Kunkin spesifisen proksimaalisen panhandlen palauttaminen oli pakollista, jotta voitiin pelastaa virukset, joilla oli heterotyyppiset ääripäät. Lisäksi muutetun segmentin transkriptiotasoon näytti vaikuttavan suoraan distaalisen panhandlen vahvuus. Viittaus: Crescenzo-Chaigne B, Barbezange C, van der Werf S (2013) The Panhandle Formed by Influenza A and C Virus NS Non-Coding Regions Determines NS Segment Expression. PLoS ONE 8(11): e81550.

**Tulos**

Influenssa A- ja C-viruksen NS:n ei-koodaavien alueiden muodostama pannukahva määrittää NS-segmentin ilmentymisen.

**Esimerkki 1.6094**

Influenssavirusten kehitys on huomattavan dynaamista. Influenssavirusten sekvenssi kehittyy nopeasti, ja eri geenisegmentit vaihtuvat usein uudelleen. Homologinen rekombinaatio, jota pidetään yleisesti tärkeänä osana dynaamista genomievoluutiota monissa muissa organismeissa, on influenssassa harvinaista. Tässä tutkimuksessa tutkittiin 256 geenisegmenttiä 32 influenssa A -genomista homologisen rekombinaation varalta, ja havaittiin kolme rekombinantti H1N1-kantaa, jotka ovat todennäköisesti tulosta yhdestä rekombinaatiotapahtumasta kahden läheisesti samankaltaisen vanhemman sekvenssin välillä. Nämä havainnot viittaavat siihen, että influenssavirusten homologinen rekombinaatio tapahtuu yleensä sellaisten kantojen välillä, joiden sekvenssit ovat hyvin samankaltaisia. Kolme rekombinanttikantaa eristettiin eri aikoina, ja ne muodostavat kladin, mikä viittaa siihen, että rekombinanttikannat voivat kiertää. Lisäksi simulointitulokset osoittivat, että monet rekombinanttisekvenssit eivät ehkä ole havaittavissa nykyisillä rekombinanttisekvenssien havaitsemisohjelmilla, kun vanhempien sekvenssit ovat hyvin samankaltaisia. Lopuksi keskusteltiin mahdollisista keinoista parantaa influenssan rekombinanttisekvenssien havaitsemisen tarkkuutta.

**Tulos**

Todisteet segmentin sisäisestä homologisesta rekombinaatiosta influenssa A -viruksessa.

**Esimerkki 1.6095**

Virukset ovat nopeasti kehittyviä taudinaiheuttajia, jotka sopeutuvat jatkuvasti hyvin vaihteleviin ympäristöihin, joissa ne elävät ja lisääntyvät. Virusten lisääntymisen estämiseen ja niiden leviämisen hallintaan isäntien keskuudessa tähtäävien strategioiden on selviydyttävä näistä erittäin heterogeenisistä populaatioista ja niiden mahdollisuudesta välttää lääketieteellisiä toimenpiteitä. Laskennalliset tekniikat, kuten fylogeneettiset menetelmät, ovat laajentaneet kuvaamme virusten evoluutiosta sekä ajassa että tilassa, ja matemaattinen mallintaminen on edistänyt merkittävästi edistymistämme virusten replikaation, kunnon ja virulenssin dynamiikan selvittämisessä. Useiden laskennallisten ja matemaattisten lähestymistapojen yhdistäminen kokeellisiin tietoihin voi auttaa ennustamaan viruspatogeenien käyttäytymistä ja ennakoimaan niiden pakodynamiikkaa. Tällä tiedolla on ratkaiseva merkitys joissakin rokotekehityksen näkökohdissa, kuten viruskannan valinnassa rokotuksia varten tai virusten rationaalisessa vaimentamisessa. Seuraavassa tarkastelemme useita virusten evoluution näkökohtia, joita voidaan käsitellä kvantitatiivisesti, ja käsittelemme laskennallisia menetelmiä, joilla voidaan parantaa rokotteiden suunnittelua.

**Tulos**

RNA-virusten evoluutiomallit ja niiden merkitys rokotteiden suunnittelussa

**Esimerkki 1.6096**

Aasialaisen kotiliskon (Suncus murinus) hematologisten ja biokemiallisten parametrien viitearvojen määrittäminen on tärkeää luonnonvaraisten eläinten tutkimuksessa ihmisten terveyden suojelemiseksi ympäröivissä yhteisöissä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin määrittämään viitearvot tietyille hematologisille ja seerumin kliinisen kemian analyyseille, jotka voivat edistää myyräkoiraa koskevaa tutkimusta tulevaisuudessa. Verinäytteet (n=51) kerättiin heinäkuun ja joulukuun 2015 välisenä aikana Bangladeshissa asuneilta varsoilta hemoglobiinin (Hb), pakatun solutilavuuden (PCV) ja leukosyyttien kokonaismäärän (TLC) arvioimiseksi, erytrosyyttien kokonaismäärä (TEC), lymfosyyttien, monosyyttien, neutrofiilien, eosinofiilien, basofiilien, kalsiumin, fosforin (P), natriumin (Na), kloridin (Cl), urean, glukoosin, kokonaisproteiinin (TP), kreatiniinin ja alaniinitransaminaasin (ALT) pitoisuudet. Vaikka arvot eivät eronneet merkittävästi sukupuolten välillä, iän todettiin olevan merkittävä tekijä. Hb, PCV, TEC, glukoosi ja P olivat korkeampia miehillä; eosinofiilit, Na, Cl, TP ja ALT olivat korkeampia naisilla. Aikuisilla oli merkitsevästi korkeammat urea- ja glukoosipitoisuudet (p<0,05), kun taas nuorilla oli merkitsemättömän korkeat TLC-, PCV-, neutrofiili-, P- ja TP-arvot. Tämä tutkimus tarjoaa ensimmäiset viitearvot tälle lajille Bangladeshissa, ja sitä voidaan käyttää luonnonvaraisten eläinten tutkimusten ohjaamiseen.

**Tulos**

Aasialaisten kotieläinten (Suncus murinus) hematologiset ja biokemialliset viitearvot Bangladeshissa.

**Esimerkki 1.6097**

Taustaa: H1N1-influenssapandemiaa ja siihen liittyviä infektioiden torjuntatoimenpiteitä koskevan tietämyksen selvittäminen ensiapupoliklinikan väestössä sekä pandemiasta tiedottavien valistuskampanjoiden tehokkuuden arviointi. Menetelmät: Kyselylomakkeet annettiin potilaille, vierailijoille, muulle kuin kliiniselle henkilökunnalle ja vapaaehtoisille. Tietoja kerättiin tietämyksestä, ennaltaehkäisevistä toimenpiteistä, tietolähteistä, asenteista hallituksen ja tiedotusvälineiden raportointia kohtaan, koetusta vakavuudesta, käyttäytymisen muutoksesta ja suunnitellusta tulevien toimenpiteiden noudattamisesta. Tuloksia käytettiin yleisen tietämyspisteytyksen muodostamiseen. Tulokset: Osallistujia oli 252. Perinteiset joukkotiedotusvälineet (138 [55 %]) olivat edelleen tärkein tietolähde. Noin 70 prosenttia (176) kuvasi tarkasti tartuntatavan ja suositellut varotoimet, ja 68 prosenttia (175) ilmoitti pandemian aiheuttamista käyttäytymisen muutoksista. Tietämyksessä oli puutteita muun muassa siinä, että tiettyjä riskiryhmiä ei tunnistettu. Hallituksen kampanjoiden muistaminen oli merkittävästi yhteydessä korkeampaan tietämykseen. 60 prosenttia (151) oli sitä mieltä, että viranomaiset ja tiedotusvälineet olivat liioitelleet uhkaa; vain 40 prosenttia (101) noudattaisi suositeltuja toimenpiteitä tulevassa pandemiassa. Tietämys influenssapandemiasta oli tässä väestössä korkea, ja viralliset kampanjat vaikuttivat siihen myönteisesti. Pandemiasuunnittelussa olisi puututtava tietovajeisiin ja vaikutelmaan, jonka mukaan viranomaiset olivat liioitelleet kansanterveydellistä uhkaa.

**Tulos**

Poikkileikkaustutkimus influenssapandemian aiheuttamasta terveysosaamisesta ja kansanterveyskampanjan vaikutuksesta.

**Esimerkki 1.6098**

Taustaa: Myriketiini- ja 1,3,4-tiadiatsolijohdannaisilla on raportoitu olevan suotuisia antiviraalisia ja antibakteerisia vaikutuksia. Tavoitteena löytää uusia myriketiinianalogeja, joilla on voimakas vaikutus, syntetisoitiin sarja uusia myriketiinijohdannaisia, jotka sisälsivät 1,3,4-tiadiatsoliosaa, ja niiden antibakteeriset ja antiviraaliset vaikutukset arvioitiin. Biotestitulokset osoittivat, että joillakin kohdeyhdisteillä oli potentiaalisia antibakteerisia ja antiviraalisia vaikutuksia. Niistä yhdisteet 2, 3a, 3b, 3d, 3f, 3i, 3m ja 3p osoittivat erinomaista antibakteerista aktiivisuutta Xanthomonas oryzae pv. Oryzae (Xoo) -bakteeria vastaan, ja niiden EC 50 -arvot olivat vastaavasti 42,7, 38,6, 20,8, 12,9, 22,7, 27,3, 18,3 ja 29,4 μg/ml, jotka olivat parempia kuin tiadiatsoli-kuparin (94,9 μg/ml). Yhdisteet 3b, 3d, 3e, 3f, 3i ja 3o osoittivat hyvää antibakteerista aktiivisuutta Ralstonia solanacearum -bakteeria (Rs) vastaan, ja niiden EC 50 -arvot olivat vastaavasti 37,9, 72,6, 43,6, 59,6, 60,6 ja 39,6 μg/ml, jotka olivat parempia kuin tiadiatsoli-kuparin (131,7 μg/ml). Lisäksi yhdisteet 3d, 3f, 3i ja 3m osoittivat parempia parantavia vaikutuksia tupakan mosaiikkivirusta (TMV) vastaan, ja niiden EC 50 -arvot olivat vastaavasti 152,8, 99,7, 127,1 ja 167,3 μg/ml, jotka olivat parempia kuin ningnanmysiinin (211,1 μg/ml). Syntetisoitiin sarja 1,3,4-tiadiazolirunkoa sisältäviä myritsetiinijohdannaisia, ja arvioitiin niiden antibakteerinen aktiivisuus Xoo:ta ja Rs:ää vastaan sekä niiden antiviraalinen aktiivisuus TMV:tä vastaan. Biotestit osoittivat, että joillakin kohdeyhdisteillä oli potentiaalisia antibakteerisia ja antiviraalisia vaikutuksia. Nämä tulokset osoittivat, että tämäntyyppisiä myriketiinianalogeja voitaisiin tutkia edelleen potentiaalisina vaihtoehtoina malleina uusien antibakteeristen ja antiviraalisten aineiden etsimisessä.

**Tulos**

1,3,4-tiadiatsoli-rakenteen sisältävien myritsetiinijohdannaisten synteesi ja biologinen aktiivisuus

**Esimerkki 1.6099**

Ihmisen astroviruksen ei-rakenteellisen proteiinin nsP1a/4, joka sijaitsee nsP1a:n C-terminaalipäässä, uskotaan osallistuvan RNA:n replikaation ja kapsidin 18 kypsymisen säätelyyn; sen roolia viruksen kasvussa ja virulenssissa ei kuitenkaan tunneta hyvin. 19 Tutkimme solunsisäisiä isäntäproteiineja, jotka ovat vuorovaikutuksessa nsP1a:n kanssa, ja 20 selvitimme vuorovaikutuksen mahdollisia tehtäviä ihmisen 21 astrovirusinfektion patogeneesissä. Seuloimme 14 riippumatonta proteiinia cDNA-kirjastolla 22 ihmisen astroviruksen 38 nsP1a-polyproteiinin C-terminaalipäässä sijaitseva ei-rakenteellinen proteiini, joka vuorovaikuttaa isäntäproteiini CD63:n kanssa. 39 CD63:n yliekspressio edisti viruksen RNA:n replikaatiota, kun taas CD63:n knockdown vähensi 40 viruksen RNA:n replikaatiota, mikä osoittaa, että CD63:lla on kriittinen rooli ihmisen 41 astroviruksen elinkaaressa. 42 43 AVAINSANAT: ihmisen astrovirus, HAstV, proteiini-proteiini-interaktio, nsP1a, 44 nsP1a/4, CD63, viruksen replikaatio 45 46 tekijä/suomentaja. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty. Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on . https://doi.org/10.1101/331835 doi: bioRxiv preprint Virukset ovat pakollisia solunsisäisiä patogeenejä, jotkakäyttävät isäntäsolun koneistoa 47 tartuttaakseen soluja, monistuakseen ja poistuakseen sitten soluista uutta 48 tartuntakierrosta varten. Ihmisen astrovirukset (HAstV:t) ovat ryhmä kuorettomia, 49 yksisäikeisiä ja positiivisen entsyymin omaavia RNA-viruksia, jotka kuuluvat Astroviridae-heimoon. 50 HAstV:t aiheuttavat virusperäistä ripulia pikkulapsilla, 51 immuunipuutteisilla potilailla ja iäkkäillä henkilöillä (1-5). Astrovirusten 52 genomissa on kolme avointa lukukehystä (ORF); ORF1a ja ORF1b koodaavat kahta 53 ei-rakenteellista polyproteiinia (nsP), ja ORF2 koodaa kapsidiproteiinia (6). ORF1a:sta transkriboituva 54 nsP1a-polyproteiini osallistuu viruksen transkriptioon 55 ja replikaatioon. Kun HAstV infektoi isäntäsolun, nsP1a pilkkoutuu ainakin 56 neljäksi tuotteeksi, jotka ovat nimeltään nsP1a/1, nsP1a/2, nsP1a/3 (proteaasi) ja nsP1a/4. 57 nsP1a/4-proteiini sijaitsee nsP1a:n C-terminaalisessa päässä. 57 nsP1a/4:stä on tunnistettu useita domeeneja 58, mukaan lukien kaksi kierrealuetta, kuoleman domeeni 59 (DD), ydinalueen lokalisointisignaali (NLS), oletettu viruksen genomiin liittyvä 60 proteiini (VPg) ja hypervariaabeli alue (HVR)(7-12). On vahvistettu, että 61 nsP1a/4:llä on tärkeä rooli kapsidin kypsymisen aktivoinnissa ja 62 RNA:n replikaation säätelyssä (13, 14). Ymmärtääksemme paremmin nsP1a:n 63 ja nsP1a/4:n roolia HAstV-infektiossa ja -replikaatiossa luonnehdimme isäntäproteiineja 64, jotka ovat vuorovaikutuksessa nsP1a:n tai nsP1a/4:n kanssa, käyttämällä hiiva-kaksoishybridimenetelmää. Tunnistimme 65 ainakin 14 isäntäproteiinia, jotka voivat sitoutua nsP1a:han, joista yksi oli 66 CD63. CD63, joka kuuluu tetraspan-transmembraaniproteiiniperheeseen, on 68 kirjoittaja/kirjoittaja. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Isäntäproteiini CD63 tehostaa viruksen RNA:n replikaatiota olemalla vuorovaikutuksessa ihmisen astroviruksen ei-rakenteellisen proteiinin nsP1a/4 2 kanssa.

**Esimerkki 1.6100**

Kiitos käsikirjoituksen lähettämisestä EMBO Molecular Medicine -julkaisuun. Olemme nyt saaneet vastauksen kahdelta kolmesta arvioijasta, joita pyysimme arvioimaan käsikirjoituksenne. Koska näiden kahden refereen suositukset ovat hyvin samanlaiset, päätimme tehdä päätöksen nyt. Vaikka referee pitääkin tutkimusta periaatteessa julkaisukelpoisena, referee 2 ehdotti keskustelun laajentamista ja lisäselvitysten antamista siellä täällä. Olisimme tyytyväisiä, jos tarkistettu versio lähetettäisiin jatkokäsittelyä varten, ja tarkistusten luonteesta riippuen se saatetaan lähettää takaisin tai jättää lähettämättä refereeille toista tarkistuskierrosta varten.

**Tulos**

Laajakirjoisten ihmisen monoklonaalisten vasta-aineiden kehittäminen raivotaudin altistumisen jälkeistä ennaltaehkäisyä varten Tapahtumaraportti

**Esimerkki 1.6101**

Sikojen influenssavirus ja Streptococcus suis ovat kaksi merkittävää tekijää sikojen hengitystiesairauksissa, ja molemmilla on merkittäviä taloudellisia vaikutuksia. Kliinisesti influenssaviruksen ja Streptococcus suis -bakteerin yhteisinfektiot ovat sioilla hyvin yleisiä, ja ne aiheuttavat usein vakavan keuhkokuumeen ja voivat lisätä kuolleisuutta. Yhteisinfektion patogeneesi sioilla on kuitenkin epäselvä. Tässä tutkimuksessa tehtiin yhteisinfektiokokeita, joissa käytettiin sian H1N1-influenssavirusta ja Streptococcus suis serotyyppi 2:ta (SS2). H1N1-SS2-yhteisinfektoituneilla sioilla esiintyi vakavampia kliinisiä oireita, vakavia patologisia muutoksia ja keuhkojen voimakasta apoptoosia 6 päivää infektion jälkeen verrattuna erillisiin H1N1- ja SS2-infektioihin. Sian keuhkojen globaalien isäntävasteiden tutkimiseksi sikojen H1N1-infektiota, SS2-infektiota, samanaikaista infektiota ja fosfaattipuskuroitua suolaliuosta vastaan suoritettiin kattava geeniekspressioprofiilien profilointi mikrosirujen avulla. Tulokset osoittivat, että H1N1-, SS2- ja H1N1-SS2-ryhmissä ilmeni 457, 411 ja 844 eri tavoin ilmentynyttä geeniä verrattuna kontrolliin. Immuuni-, tulehdus- ja apoptoosivasteisiin liittyvät geenit olivat voimakkaasti yliekspressoituneita samanaikaisessa infektioryhmässä. Polkuanalyysi osoitti, että sytokiini- ja sytokiinireseptorien vuorovaikutukset, MAPK, tollin kaltainen reseptori, komplementti- ja hyytymiskaskadit, antigeenien prosessointi ja esittely sekä apoptoosireitti olivat merkittävästi säädeltyjä koinfektoituneessa ryhmässä. Näihin liittyvät geenit olivat kuitenkin vähemmän säänneltyjä erillisissä H1N1- ja SS2-infektioryhmissä. Tämä havainto viittasi siihen, että H1N1- ja SS2-yhteisinfektio indusoi tietynasteisen synergian, johon liittyy huomattavasti voimakkaampia tulehdus- ja apoptoosivasteet, mikä voi johtaa vakavampaan hengitystiesairausoireyhtymään ja keuhkojen patologisiin vaurioihin.

**Tulos**

H1N1-influenssaviruksen ja sikojen Streptococcus suis serotyypin 2 yhteisinfektion patogeneesin tutkiminen sioilla mikroarray-analyysin avulla a11111 OPEN ACCESS

**Esimerkki 1.6102**

B-soluhybridoomat ovat tärkeä monoklonaalisten vasta-aineiden lähde. Tässä artikkelissa kehitimme korkean läpimenon menetelmän hiiren IgG-vasta-aineiden karakterisoimiseksi pintaplasmoniresonanssitekniikan avulla. Tällä määrityksellä määritetään nopeasti niiden alatyypit, sitoutuvatko ne natiiviin antigeeniin ja niiden likimääräinen affiniteetti antigeeniin käyttäen vain 50 μl hybridoomasoluviljelmän supernatanttia. Lisäksi havaitsimme, että IgG-vasta-aineita erittävillä hiirihybridoomilla on myös kalvomuotoista IgG-ekspressiota ilman Igα:ta. Tämän pinta-IgG:n perusteella käytimme virtaussytometriaa eristääksemme harvinaisia γ2a-isotyypin vaihtuneita variantteja γ2b-vasta-aineita erittävästä hybridoomasolulinjasta. Lisäksi käytimme fluoresoivaa antigeenia yksittäisten solujen lajitteluun antigeeniä sitovien hybridoomasolujen erottamiseksi fuusioituneiden hybridoomasolujen bulkkiseoksesta perinteisen monimikrosoluisten levyjen seulonnan ja rajoittavan laimennuksen subkloonauksen sijasta, mikä säästää aikaa ja työtä. Näillä menetelmillä tunnistetut natiiville antigeenille spesifiset IgG-monoklonaaliset vasta-aineet soveltuvat in vivo -terapeuttiseen käyttöön, mutta myös sandwich-ELISA-määrityksiin, histologiaan, virtaussytometriaan, immuunipesäkkeisiin ja röntgenkristallografiaan. Kuva 5. IgG ɣ2a -vasta-aineita erittävien solujen eristäminen IgG ɣ2b -hybridoomasolulinjasta. (A) IgG ɣ2a -vasta-aineita erittävien hybridoomasolujen osoittaminen S212:sta, IgG ɣ2b -hybridoomasolulinjasta ELISPOT:lla. (B) S212-solujen solupinnan IgG-värjäys. (C) IgG ɣ2a -vasta-aineita erittävien solujen rikastaminen MACS:llä ja näiden raskasketjuun vaihtuneiden solujen yksittäissolulajittelu. (D) S212:n IgG ɣ2b -vasta-aineen ja kytketyn IgG ɣ2a -vasta-aineen biacore-testaus. Kuva 6. Natiivia antigeenia sitovien IgG-hybridoomien lajittelu fuusiobulkkiseoksesta. (A) OVA-spesifisen hybridoomasolulinjan värjäys fluoresoivalla OVA:lla. (B) OVA-spesifisten hybridoomasolujen lajittelu fuusiobulkkiseoksesta.

**Tulos**

Nopea menetelmä hiiren IgG-vasta-aineiden karakterisoimiseksi ja natiivien antigeeniä sitovien IgG B-soluhybridoomien eristämiseksi.

**Esimerkki 1.6103**

Glykaanit ovat monihaaraisia sokereita, jotka näkyvät lipideistä ja proteiineista. Monipuolisten polysakkaridirakenteidensa avulla ne voivat voimistaa lukemattomia solujen signaalireittejä, jotka osallistuvat kehitykseen, kasvuun, immunoviestintään ja eloonjäämiseen. Ei ole yllättävää, että glykaanisynteesin häiriöt ovat perustavanlaatuisia useissa ihmisen sairauksissa, kuten syövässä, jossa poikkeava glykosylaatio aiheuttaa pahanlaatuisuutta. Tässä raportoimme uuden mannoosia sitovan lektiinin, ML6:n, löytämisestä, joka tunnistaa ja sitoutuu valikoivasti näihin epäsäännöllisiin kasvainspesifisiin glykaaneihin ja aiheuttaa voimakkaan ja nopean syöpäsolukuoleman. Tämä lektiini kehitettiin trooppisen sademetsäpuun juuren transkriptomista tunnistetuista geenimalleista, ja se on epätavallinen, koska siinä on kuusi kanonista mannoosia sitovaa domeenia (QxDxNxVxY), joista jokaisella on ainutlaatuinen aminohapposekvenssi. Huomionarvoista on, että ML6:lla on kasvainten vastainen aktiivisuus, joka on >10 5 kertaa voimakkaampi kuin tavanomaisilla kemoterapeuteilla, mutta se on lähes täysin inaktiivinen ei-transformoituneisiin, terveisiin soluihin nähden. Tämä aktiivisuus yhdessä glykaanien sitoutumistutkimuksista saatujen tulosten kanssa viittaa siihen, että ML6 erottaa terveet ja pahanlaatuiset solut toisistaan hyödyntämällä erilaisia glykosylaatioreittejä, jotka tuottavat naiiveja ja epätäydellisiä solunpinnan glykaaneja kasvaimissa. Näin ollen ML6 ja muut korkean valenssin lektiinit voivat toimia uusina biokemiallisina välineinä, joiden avulla voidaan selvittää erilaisten ihmisen kasvainten glykomisia piirteitä ja auttaa hiilihydraattiohjattujen hoitojen rationaalisessa suunnittelussa. Lisäksi sen ymmärtäminen, miten luonto kehittää ML6:n kaltaisia proteiineja torjumaan kilpailevien mikro-organismien muuttuvaa puolustusta, voi mahdollistaa perustavanlaatuisia edistysaskeleita tavassa, jolla lähestymme yhdistelmähoitoja syövän terapeuttisen resistenssin torjumiseksi. OPEN ACCESS Citation: Lawanprasert A, Guinan CA, Langford EA, Hawkins CE, Sloand JN, Fescemyer HW, et al. (2020) Discovery of antitumor lectins from rainforest tree root transcriptomes. PLoS ONE 15 (2): e0229467. https://doi.org/10.

**Tulos**

Sademetsäpuiden juurten transkriptomeista löydetyt kasvainten vastaiset lektiinit.

**Esimerkki 1.6104**

CFTR:n toimintahäiriö kystisen fibroosin (CF) hengitysteiden epiteelissä häiritsee ionikuljetuksen normaalia säätelyä, mikä johtaa hengitysteiden pintanesteen (ASL) määrän vähenemiseen, liman kuivumiseen, vähentyneeseen liman kuljetukseen ja liman tukkeutumiseen hengitysteissä. CFTR:ää ilmentävät normaalisti pinnan ja limakalvon alapuolisen rauhasen ductusepiteelin ja limakalvon alapuolisen rauhasen acinarisolujen säikeiset epiteelisolut. CF:n hengitystiesairauksien geenisiirtostrategioiden kehittämisen kannalta kriittisiä kysymyksiä ovat, mitkä hengitysteiden alueet edellyttävät CFTR:n toimintaa ja kuinka moni epiteelisolu tarvitsee CFTR:n ilmentymistä, jotta CF:n hengitysteiden epiteelin normaali ASL-tilavuuden säätely ja liman kuljetus voidaan palauttaa? In vitro -mallilla ihmisen CF:n säikeisen pinnallisen hengitysteiden epiteelin (CF HAE) avulla testattiin, voisiko ihmisen parainfluenssavirus (PIV) -vektori, joka on suunniteltu ilmentämään CFTR:ää (PIVCFTR), siirtää CF HAE:hen riittävästi CFTR:ää liman kuljetuksen palauttamiseksi ja siten CF-fenotyypin korjaamiseksi. PIVCFTR toimitti CFTR:n 60 prosenttiin hengitysteiden pintaepiteelisoluista ja ekspressoi CFTR-proteiinia CF HAE:ssa noin 100-kertaisesti verrattuna endogeenisiin tasoihin muissa kuin CF HAE:ssa. Tämä CFTR:n toimittamisen tehokkuus korjasi täysin epiteelin Cl 2- ja Na+ -ionien kuljetuksen bioelektriset perusvirheet ja palautti ASL:n tilavuuden säätelyn ja liman kuljetuksen tasolle, joka lähestyy muiden kuin CF HAE:n tasoa. CF HAE:n pintaepiteelisolujen lukumäärän määrittämiseksi, joka tarvitaan CFTR:n ilmentämiseen, jotta liman kuljetus palautuisi normaalille tasolle, käytettiin eri määriä PIVCFTR:ää CFTR:n ilmentämiseen 3-65 prosentissa CF HAE:n pintaepiteelisoluista ja korreloitiin ASL-tilavuuksien ja liman kuljetusnopeuksien kasvuun. Nämä tiedot osoittavat ensimmäistä kertaa tietojemme mukaan, että CF HAE:n normaali limansiirtonopeus palautui, kun CFTR:ää annosteltiin 25 prosenttiin pintaepiteelisoluista. Tarvitaan in vivo -kokeita asianmukaisissa malleissa, jotta voidaan määrittää, millä limansiirtotasolla CF-potilaat hyötyvät kliinisesti, mutta ennustamme, että tulevaisuudessa CF-ihmisen hengitysteiden in vivo -korjaavan geeninsiirron tavoitteena olisi pyrkiä kohdistamaan vähintään 25 prosenttiin pintaepiteelisoluista, jotta saavutettaisiin limansiirtonopeudet, jotka ovat verrattavissa muiden kuin CF-ihmisten hengitysteiden limansiirtonopeuksiin.

**Tulos**

CFTR:n toimittaminen 25 %:iin pintaepiteelisoluista palauttaa normaalin liman kuljetusnopeuden ihmisen kystisen fibroosin hengitysteiden epiteelissä.

**Esimerkki 1.6105**

Maailman terveysjärjestö (WHO), kuten monet muutkin organisaatiot eri puolilla maailmaa, on tunnustanut tarpeen käyttää tiukempia prosesseja sen varmistamiseksi, että terveydenhuollon suositukset perustuvat parhaaseen saatavilla olevaan tutkimusnäyttöön. Tämä on kolmastoista 16 katsauksesta, jotka on laadittu taustaksi WHO:n terveystutkimuksen neuvoa-antavan komitean WHO:lle antamille neuvoille siitä, miten tämä voidaan saavuttaa. Tarkastelimme kirjallisuutta ohjeiden sovellettavuudesta, siirrettävyydestä ja mukauttamisesta. Tutkimme viidestä tietokannasta olemassa olevia järjestelmällisiä katsauksia ja asiaankuuluvia ensisijaisia metodologisia tutkimuksia. Tarkistimme kaikkien viittausten otsikot ja haimme tiivistelmät ja kokotekstiartikkelit, jos viittaukset vaikuttivat aiheen kannalta merkityksellisiltä. Tarkistimme kysymysten kannalta merkityksellisten artikkeleiden lähdeluettelot ja käytimme lumipallomenetelmää lisätietojen hankkimiseksi. Käytimme määritelmää "vähintään kahdesta tai kaikista kansakunnista tuleva, niitä koskeva tai niihin kuuluva" termille kansainvälinen. Johtopäätöksemme perustuvat saatavilla olevaan näyttöön, WHO:n ja muiden järjestöjen toimintaan ja loogisiin perusteluihin. Emme löytäneet järjestelmällisiä katsauksia, joissa käsiteltäisiin avainkysymyksiä. Löysimme vertaisarvioidussa kirjallisuudessa ja Internetissä julkaistuja yksittäisiä tutkimuksia ja hankkeita. - Resurssit laadukkaiden suositusten laatimiseen ovat rajalliset. Kansainvälisesti laaditut suositukset voivat helpottaa resurssien saatavuutta ja yhdistämistä, vähentää tarpeetonta päällekkäisyyttä ja saada kansainväliset tutkijat mukaan. - Etusijalle olisi asetettava kansainväliset terveysongelmat ja ongelmat, jotka ovat tärkeitä alhaisen ja keskitulotason maissa, joissa nämä edut ovat todennäköisesti suurimmat. - Tekijöitä, jotka vaikuttavat suositusten siirrettävyyteen eri ympäristöihin, olisi tarkasteltava järjestelmällisesti ja tuotava esiin, mukaan lukien muutostekijät, tarpeiden, arvojen, kustannusten ja resurssien saatavuuden merkittävä vaihtelu.

**Tulos**

Tutkimusnäytön käytön parantaminen ohjeiden laadinnassa: 13. Sovellettavuus, siirrettävyys ja mukauttaminen

**Esimerkki 1.6106**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) maailmanlaajuinen uhka ihmishengille asettaa kiireellisimmiksi haasteiksi nopeiden ja tarkkojen analyysimenetelmien kehittämisen taudin varhaista diagnosointia varten sekä turvallisen virusrokotteen luomisen ennaltaehkäisyä varten. Tätä varten tutkimme SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) tärkeimmän rakenneproteiinin, piikkiproteiinin (S-proteiini), antigeenisyyttä. S-proteiinin hydrofobisuutta koskevan teoreettisen analyysin perusteella syntetisoitiin 18 peptidiä. Nämä peptidit tutkittiin entsyymisidonnaisen immunosorbenttimäärityksen (ELISA) avulla SARS-potilaiden seerumeista. Näiden tulosten perusteella S-geenin kaksi fragmenttia monistettiin PCR:llä ja kloonattiin pET-32a:han. Molemmat S-fragmentit ekspressoitiin BL-21-kannassa ja puhdistettiin edelleen affiniteettikromatografialla. Näillä rekombinantti-S-fragmenteilla todettiin olevan positiivisia ristireaktioita SARS-seerumien kanssa joko Western blotilla tai ELISA:lla. Tuloksemme osoittivat, että potentiaaliset epitooppialueet sijaitsivat S-proteiinin koodoneissa 469-882, ja yksi epitooppikohta sijaitsi koodoneissa 599-620. SARS-CoV:n S-proteiinin antigeenialueiden tunnistaminen voi olla tärkeää tämän viruksen toiminnallisissa tutkimuksissa tai kliinisen diagnoosin kehittämisessä.

**Tulos**

Strategia SARS-CoV-piikkiproteiinin antigeenisten alueiden etsimiseksi.

**Esimerkki 1.6107**

Newcastlen tautivirus (NDV) aiheuttaa sairauksia ja kuolemantapauksia luonnonvaraisille ja kotieläiminä pidetyille linnuille maailmanlaajuisesti. Ihmisille altistuminen tartunnan saaneille linnuille voi aiheuttaa sidekalvotulehduksen ja influenssan kaltaisia oireita. Nisäkkäiden NDV-tartuntoja on raportoitu harvoin. Tässä tutkimuksessa NDV tunnistettiin ja eristettiin seuraavan sukupolven sekvensoinnin avulla Vero-soluista, jotka inokuloitiin Dubaissa abortoidun dromedaarisikiön nenänäytteestä, kun NDV-epidemia puhkesi kyyhkytilalla, joka sijaitsi lähellä maitokamellikasvattamoa, jossa abortoidun dromedaarisikiön emo asui, ja jossa oli paljon kyyhkysiä. Genomianalyysi osoitti, että muiden NDV:iden rakenteellisesti ja toiminnallisesti tärkeitä piirteitä oli myös tämän dromedaarin NDV:n genomissa. Fuusio-proteiinin (F), hemagglutiniini-neuraminidaasiproteiinin (HN) ja täydellisen polyproteiinin nukleotidisekvensseihin perustuva fylogeneettinen analyysi osoitti, että virus kuului luokan II NDV:n alagenotyyppiin VIg ja että se on läheisimmin sukua Egyptissä samana vuonna esiintyneille kyyhkysen NDV:ille. Tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa osoitettiin NDV:n eristäminen dromedaareista. Jatkotutkimus on perusteltua NDV-infektion ja abortin välisen yhteyden selvittämiseksi.

**Tulos**

Newcastlen tautiviruksen ensimmäinen eristäminen ja nopea tunnistaminen dromedaarikamelin abortoidusta sikiöstä seuraavan sukupolven sekvensoinnin avulla.

**Esimerkki 1.6108**

Biologisiin ja ekologisiin järjestelmiin liittyvien dynaamisten prosessien ja niiden hallinnan monimutkaisuus tarjoaa monia haasteita ohjausinsinöörille. Viime vuosikymmeninä dynaamisen mallintamisen ja ohjauksen soveltaminen on auttanut ymmärtämään niiden monimutkaisuutta. Samalla tällaisten monimutkaisten järjestelmien käyttäminen uusien ohjausmenetelmien testialustana on tuonut esiin niiden rajoitukset (esim. järjestelmän tunnistamisen osalta) ja toiminut siten katalysaattorina menetelmien kehittämiselle. Tässä asiakirjassa jatketaan teemaa, jossa tarkastellaan mahdollisuuksia ja saavutuksia mallintamisen ja ohjauksen soveltamisessa bio- ja ekologisilla aloilla.

**Tulos**

BIO- JA EKOLOGISEN KOMPLEKSITYISYYDEN KÄSITTELY: HAASTEET JA TILANTEET "IFAC:n bio- ja ekologisia järjestelmiä käsittelevän koordinointikomitean laatima tilannekatsaus", jonka on laatinut seuraavat henkilöt

**Esimerkki 1.6109**

Klorokiini on 9-aminokinoloni, jolla on tunnettuja malarialääkkeitä. Sillä on biokemiallisia ominaisuuksia, joita voitaisiin soveltaa viruksen replikaation estämiseen. Raportoimme tässä, että klorokiini kykenee estämään influenssa A -viruksen replikaatiota in vitro, ja klorokiinin IC50-arvot influenssa A -viruksia H1N1 ja H3N2 vastaan ovat alhaisemmat kuin akuutin malarian hoidon aikana saavutetut pitoisuudet plasmassa. Klorokiinin mahdollisuuksia lisätä klorokiinia influenssalääkkeiden rajalliseen valikoimaan olisi tutkittava tarkemmin, varsinkin kun viruslääkkeillä on keskeinen rooli influenssapandemiaan varautumisessa.

**Tulos**

In vitro ihmisen influenssa A -viruksen replikaation estäminen klorokiinilla

**Esimerkki 1.6110**

Tarkoitus: Kawasakin tautia (KD) sairastavien potilaiden kiertävissä monosyyteissä olevan Tollin kaltaisen reseptorin 2 (TLR2) aktivoituminen voi johtaa proinflammatoristen sytokiinien ja interleukiini-10:n (IL-10) tuotantoon. Tavoitteenamme oli selvittää, mikä yhteys on verenkierrossa olevien TLR2+/ CD14+-monosyyttien (FTLR2%) esiintymistiheydellä ja KD:n lopputuloksilla, sekä verrata FTLR2%:a sIL-10:n käyttökelpoisuuteen. Menetelmät: KD-potilaiden FTLR2% mitattiin virtaussytometrialla. Seerumin IL-10-pitoisuudet (sIL-10) määritettiin 31:ltä KD-potilaalta ennen ensimmäistä suonensisäistä immunoglobuliinihoitoa (IVIG) ja 21:ltä kuumeiselta kontrollihenkilöltä entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä. Potilaat luokiteltiin sepelvaltimoleesioihin (CAL) oikean sepelvaltimon proksimaalisen ja vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon proksimaalisen sisähalkaisijan perusteella kuukauden kuluttua alkuperäisestä diagnoosista. Tulokset: Huomasimme, että yli 92,62 %:n FTLR2-% ennusti CAL:ia 80 %:n herkkyydellä ja 68,4 %:n spesifisyydellä, kun taas yli 94,61 %:n FTLR2-% ennusti IVIG-resistenssiä 66,7 %:n herkkyydellä ja 71,4 %:n spesifisyydellä. Lisäksi sIL-10 yli 15,52 pg/ml ennusti CAL:n ja IVIG-resistenssin 40 %:n ja 66,7 %:n herkkyydellä ja 73,7 %:n ja 76,2 %:n spesifisyydellä. Päätelmät: Osoitimme, että FTLR2-%:n mittaaminen ennen ensimmäistä hoitoa voi olla hyödyllistä CAL:n kehittymisen ennustamisessa paremmalla herkkyydellä kuin sIL-10:n ja sIL-10:n tuloksiin verrattavilla tuloksilla IVIG-resistenssin ennustamisessa KD-potilailla. Lisätutkimukset ovat kuitenkin tarpeen FTLR2%:n validoimiseksi KD:n ennusteen ja vaikeusasteen merkkiaineeksi.

**Tulos**

Kang SJ ja Kim NS - Circulating Toll-like receptor 2-positive monocytes in Kawasaki disease Toll-like receptor 2-positive mo- no cytes association of Toll-like receptor 2-positive mo- no cytes with coronary artery lesions and treat- ment nonresponse in Kawasaki disease.

**Esimerkki 1.6111**

Strukturoimattoman tiedon ilmaiset tai edulliset lähteet, kuten Internet-uutiset ja verkkokeskustelusivustot, tarjoavat yksityiskohtaista paikallista ja lähes reaaliaikaista tietoa tautitapauksista jopa maissa, joissa ei ole perinteistä kansanterveysvalvontaa. Kansanterveysvalvonnan ja viime kädessä toimenpiteiden parantamiseksi tarkastelimme kolmea ensisijaista järjestelmää, jotka käsittelevät tapahtumapohjaista taudinpurkaustietoa: Global Public Health Intelligence Network, HealthMap ja EpiSPIDER. Vaikka järjestelmät ovat keskenään samankaltaisia, ne täydentävät toisiaan, koska ne seuraavat eri tietotyyppejä, perustuvat eriasteiseen automatisointiin ja inhimilliseen analyysiin ja jakavat erilaista tietoa. Tulevassa kehityksessä olisi keskityttävä yhdistämään nämä järjestelmät tiiviimmin alan kansanterveysalan ammattilaisiin ja perustamaan yhteistyöverkostoja hälytysten varmentamista ja levittämistä varten. Tällainen kehitys vakiinnuttaisi edelleen tapahtumapohjaisen seurannan arvokkaana kansanterveysresurssina, joka tarjoaa kriittisen kontekstin ja vaihtoehdon perinteiselle indikaattoreihin perustuvalle taudinpurkausten raportoinnille.

**Tulos**

Strukturoimattomien tapahtumapohjaisten raporttien käyttö maailmanlaajuisessa tartuntatautien seurannassa.

**Esimerkki 1.6112**

Kuten useimmat positiivisjuosteiset RNA-virukset, hepatiitti C -virus (HCV) muodostaa kalvoassosioituneen replikaatiokompleksin, joka koostuu replikoituvasta RNA:sta, virusproteiineista ja isäntäproteiineista, jotka on ankkuroitu muuttuneisiin solukalvoihin. Käytimme kvalitatiivisen ja kvantitatiivisen elektronimikroskopian (EM), immuno-EM:n ja sarjamuotoisten EM-leikkeiden 3D-rekonstruktioiden yhdistelmää analysoidaksemme HCV:n aiheuttamia isäntäsolukalvomuutoksia. Havaittiin kolme erilaista kalvomuutosta: vesikkelit klustereissa (ViC), vierekkäiset vesikkelit (CV) ja kaksoiskalvovesikkelit (DMV). Tärkein ultrarakenteellinen muutos, joka havaittiin infektion alkuvaiheessa, oli lipidipisaroita ympäröivän CV-verkoston muodostuminen. Infektiosyklin myöhemmille vaiheille oli ominaista DMV:iden määrän suuri lisääntyminen, jotka voivat olla peräisin CV:istä. Näiden DMV:iden ajatellaan muodostavan kalvorakenteet, joissa viruksen replikaatiokompleksit sijaitsevat ja joissa viruksen replikaatio on vakiintunut pysyvästi ja jotka suojaavat virusta kaksisäikeisen RNA:n käynnistämiltä isännän antiviraalisilta vasteilta. Avainsanat HCV Á Isäntäsolujen kalvot Á Kalvoverkko Á Elektronimikroskopia Á 3D-rekonstruktio Lyhenteet BSA Naudan seerumin albumiini CM Convoluted membranes CV Contiguous vesicles DENV Dengue-virus DMEM Dulbecco's modified Eagle medium DMV Double-membrane vesicle EM Elektronimikroskopia FFU Focus forming unit HCV Hepatiitti C -virus KUNV Kunjin virus LD Lipid droplet MAbs Hiiren monoklonaalinen vasta-aine MMV Multimembrane vesicles MVB Multivesicular bodies ViC Vesicles in cluster VP Vesicle packets WNV West Nile virus E. Blanchard ja P. Roingeard ovat viimeisiä kirjoittajia. Sähköinen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

Hepatiitti C -virusinfektion aiheuttamien isäntäsolukalvon uudelleenjärjestelyjen peräkkäinen biogeneesi

**Esimerkki 1.6113**

Tässä artikkelissa tutkitut kemialliset yhdisteet: Formaldehydi (PubChem CID: 712) Etanoli (PubChem CID: 702) Deksametasoni (PubChem CID: 5743) Polymyxin B (PubChem CID: 49800004). Etnofarmakologinen merkitys: Houttuynia cordataa (HC) on käytetty kansanhoitona keuhkoinfektioiden hoitoon. Tässä tutkimuksessa pyrittiin määrittämään HC:stä eristettyjen polysakkaridien (HCP) merkitys ja vaikutusmekanismi lipopolysakkaridin (LPS) aiheuttamassa ALI:ssa hiirillä. Materiaalit ja menetelmät: LPS annettiin intratrakeaalisesti Balb/c-hiirille 2 tuntia ennen HCP:n (40, 80 ja 160 mg/kg) antoa. Tulokset: Analysoitiin kokonaissolujen lukumäärä, proteiini- ja tuumorinekroositekijä-α (TNF-α)-pitoisuudet bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä, keuhkojen märkä/kuivapainosuhde (w/d) ja keuhkojen patologia kussakin hiiressä. Lisäksi hiirten keuhkoissa havaittiin, että tulehdussolujen infiltraatio, Tollin kaltaisen reseptorin 4 ilmentyminen ja komplementin laskeutuminen vähenivät merkittävästi HCP-hoidon vaikutuksesta. In vitro -määritykset osoittivat, että C5a, komplementin aktivaatiotuote, aiheutti merkittävää makrofagien migraatiota, ja HCP-hoito esti sen. In vitro -tulokset osoittivat myös, että LPS lisäsi typpioksidin ja pro-inflammatoristen sytokiinien (TNF-α, interleukiini-6 ja interleukiini-1β) tuotantoa, ja HCP:llä estettiin nämä LPS:n vaikutukset. Lisäksi havaittiin, että HCP yksinään lisäsi joidenkin pro-inflammatoristen sytokiinien eritystä. Päätelmät: Nämä tulokset osoittavat, että HCP voi lievittää LPS:n aiheuttamaa keuhkojen tulehdusvauriota, mikä voi liittyä sen estävään vaikutukseen komplementin ja makrofagien liialliseen aktivoitumiseen. Tämä viittaa mahdolliseen rooliin ALI:n hoidossa.

**Tulos**

Houttuynia cordata Thunb. polysakkaridit parantavat lipopolysakkaridin aiheuttamaa akuuttia keuhkovauriota hiirillä.

**Esimerkki 1.6114**

Hengityssuodattimet (tunnetaan myös nimellä bakteeri- tai mikrobisuodattimet) ovat laitteita, joilla on suuri kapasiteetti estää mikro-organismien kulkeutuminen [ 1 ], ja ne sijoitetaan hengityspiiriin potilaan suojaamiseksi mahdollisilta hengitystieinfektioilta, joita hengityssuojain kuljettaa. Hengityssuodattimien käyttöä ehdotettiin sen jälkeen, kun vuosina 1952-1972 raportoitiin useista hengitystieinfektioista, jotka johtuivat anestesiakoneiden saastumisesta [2] [3] [4] . Myöhempien tutkimusten tulokset osoittivat kuitenkin, että anestesiakoneet eivät ole kontaminoituneet potilaiden kanssa ja päinvastoin [5] [6] [7] [8] [9] ja että niillä voi olla ei-toivottuja vaikutuksia [ 10 ], eivätkä ne vähentäneet hengityskoneisiin liittyvän keuhkokuumeen (VAP) esiintyvyyttä kliinisissä tutkimuksissa [11] [12] [13] ; sen vuoksi niiden käyttökelpoisuutta kyseenalaistetaan. Suojien sisäosat voivat koostua eri materiaaleista [ 1 ] : villasta, vaahtomuovista, paperista, polypropeenista, polysulfonista, keramiikasta tai lasista. Suodattimissa voi olla erilaisia mikrobien suodatusmekanismeja [ 1 ] : (1) mekaaninen suodatus, (2) sähköstaattinen suodatus ja (3) bakteerien suodatus.

**Tulos**

20 Hengityssuodattimet ja hengityskoneen aiheuttama keuhkokuume: Aineisto, tehokkuustestit sekä edut ja haitat.

**Esimerkki 1.6115**

Kameleilla on kulttuurinen arvo arabiyhteiskunnassa, ja niitä pidetään yhtenä tärkeimmistä eläimistä Arabian niemimaalla ja kuivissa ympäristöissä niiden lihan ja maidon erityispiirteiden vuoksi. Lisäksi kamelikilpailut ja kauneusnäytökset ovat erittäin kiinnostavia. Siksi eliittieläinten hoito, kamelien määrän lisääminen ja geneettinen parantaminen on olennainen vaatimus. Koska maidontuotantoon, lihantuotantoon tai kilpaurheiluun on olemassa ainutlaatuisia kameleita, geneettisesti ylivertaisten kamelien lisääminen on kiireellistä. Viimeaikaiset bioteknologiset lähestymistavat, kuten kantasolut, ovat erittäin lupaavia biolääketieteellisessä tutkimuksessa, geenitekniikassa ja mallina nisäkkäiden varhaisen kehitysbiologian tutkimisessa. Kantasolulinjojen luominen kameleista helpottaisi huomattavasti geneettisesti ylivertaisten kameleiden regeneratiivista lääketiedettä, mahdollistaisi kameleiden perimän geenikohdistamisen ja geneettisesti muunnettujen eläinten tuottamisen sekä olisi keino eliittirotujen perimän säilyttämiseksi. Tässä minikatsauksessa esitellään nykyistä tutkimusta, tulevaisuuden näkymiä ja kamelin kantasolujen mahdollisia sovelluksia.

**Tulos**

Dromedaarikamelin kantasolututkimuksen nykynäkymät

**Esimerkki 1.6116**

Bio-nesteet sisältävät erilaisia kiertäviä soluvapaita RNA-transkripteja (ccfRNA). Näiden 20 ccfRNA:iden koostumus vaihtelee eri bionesteiden välillä, ja ne ovat houkuttelevia biomarkkeriehdokkaita useiden 21 patologioiden osalta. ccfRNA:iden on myös osoitettu toimivan soluviestinnän 22 välittäjinä, mutta niiden toiminnasta fysiologisissa ja kehitykseen liittyvissä 23 tilanteissa tiedetään kuitenkin vain vähän, ja suurin osa töistä rajoittuu in vitro -tutkimuksiin. Tässä tutkimuksessa olemme kehittäneet iTAG-RNA:n, 24 uuden menetelmän RNA-transkriptien puolueettomaan merkitsemiseen hiirissä in vivo. Käytimme tätä menetelmää 25 eristääksemme hepatosyyttien ja munuaisten proksimaalisten epiteelisolujen spesifisen transkriptiovasteen 26 ruokavaliohaasteeseen ilman, että kudosarkkitehtuuriin puututaan, ja identifioidaksemme useita 27 hepatosyyttien erittämiä ccfRNA:ita plasmassa. Tunnistimme myös näiden maksasta peräisin olevien 28 ccfRNA:iden siirtymisen rasvakudokseen, jossa ne todennäköisesti toimivat puskurimekanismina kolesterolin ja lipidien 29 homeostaasin ylläpitämiseksi. Löydöksemme osoittavat suoraan RNA:iden 30 siirtymisen in vivo kudosten välillä ja korostavat sen merkitystä hormonitoiminnan signalointiin ja homeostaasiin. Kiertävien soluvapaiden RNA:iden (ccfRNA) biologisesta toiminnasta tiedetään vain vähän. Näiden transkriptien on todettu 34 liittyvän muun muassa eksosomeihin, lipoproteiineihin ja ribonukleoproteiineihin, ja ne voidaan 35 eristää ja sekvensoida useista bio-nesteistä, kuten plasmasta, imusolmukkeista, aivonesteistä, rintamaidosta 36 ja monista muista [1, 2]. ccfRNA:t ovat suoraan osallisina useiden patologioiden 37, kuten syövän ja lihavuuden, kehittymisessä [3][4][5], ja niitä tutkitaan intensiivisesti sairauksien biomarkkereina [6, 7]. 38 Tästä huolimatta niiden rooli fysiologisissa ja kehitysympäristöissä ja solujen välisen 39 viestinnän välittämisessä on edelleen suurelta osin tuntematon. In vitro yhä useammat työt osoittavat RNA:han perustuvan soluviestinnän 40 merkityksen [8][9][10][11], mutta in vivo -näyttö on vielä vähäistä. Tämä ristiriita johtuu osittain vaikeuksista seurata ccfRNA:iden kulkua transkriptiolähteestä 42 mahdollisiin vaikutuskohteisiin in vivo. Käytettävissä olevat välineet ccfRNA:iden tutkimiseksi 43 fysiologisissa ympäristöissä ovatkin rajalliset, ja hyvin harvat tutkimukset pyrkivät suoraan puuttumaan tähän ongelmaan. Eräässä työssä löydettiin näyttöä siitä, että suurin osa kiertävistä miRNA:ista on peräisin rasvakudoksesta ja että joillakin rasvakudoksesta peräisin olevilla miRNA:illa voi olla merkitystä maksan 46 Fgf21-tasojen säätelyssä [12]. Tässä työssä keskitytään kuitenkin miRNA:han, eikä siinä osoiteta suoraan 47 RNA:iden siirtymistä kudosten välillä eikä tunnisteta suoraan rasvakudoksesta erittyviä RNA:ita. MiRNA:iden siirtyminen osoitettiin myös caput epididymisin epiteelisolujen välillä 49 kypsyviin siittiöihin, mikä johti siittiöiden RNA-pitoisuuden siirtymiseen sen kypsymisen aikana [13]. Tässä 50 tutkimuksessa käytettiin 4-tiurasiilimerkintää (TU-tagging) [14] yhdistettynä SLAM-Seq:iin [15] osoittamaan caput epididymisissä transkriboitujen miRNA:iden 51 latautuminen kypsyviin siittiöihin. TU-52-merkintä edellyttää urasiilifosforibosyylitransferaasin (UPRT) solutyyppikohtaista ilmentymistä ja 4-tiurasiilin 53 antamista olettaen, että vain UPRT:tä ilmentävät solut 54 sisällyttävät 4-tiurasiilia transkriboituvaan RNA:han. Thio-RNA voidaan sitten puhdistaa ja käyttää 55 geeniekspressioanalyyseihin tai vaihtoehtoisesti yhdistää SLAM-Seq:n kanssa 56 leimattujen transkriptien tunnistamiseksi. TU-merkintä on osoittautunut hyödylliseksi useissa muissa järjestelmissä [14, 16, 17], 57 mutta kun otetaan huomioon endogeeniset [18] ja vaihtoehtoiset [19] urasiilin sisällyttämisreitit, 58 leimausspesifisyys tässä menetelmässä on edelleen epäselvä. Lisäksi, kuten Herzog et. al. 59 [15] ja Sharma et. al. [13] ovat osoittaneet, PolI- ja PolIII-transkriptien leimaaminen TU-merkinnällä on 60 tehotonta, jolloin tRNA:t ja ribosomaaliset transkriptit jäävät leimaamatta. RNA:iden in vivo kohdennettuun merkitsemiseen on vain rajallinen määrä tekniikoita. 62 TU-merkinnän lisäksi 5-etynylisytosiini-merkintä (EC-merkintä) [20] on uusi menetelmä, jossa 63 käytetään solutyyppispesifistä sytosiinideaminaasin (CD) yhteisekspressiota UPRT:n kanssa RNA:n 64 merkitsemiseen 5-etynyluridiinilla (5EU) 5-etynylisytosiinin antamisen jälkeen. Sekä TU- että 65 EC-merkinnässä käytetään cre-rekombinaatiota kyseisten entsyymien ilmentämiseen kudosspesifisesti, ja 66 cre-promoottorin stokastinen ilmentyminen voi johtaa entsyymien ei-toivottuun ilmentymiseen 67 eri kudoksissa [21]. Yksi äskettäin kehitetty menetelmä nimeltä Mime-seq mahdollistaa mikroRNA:n 68 solutyyppikohtaisen merkitsemisen [22]. Tässä menetelmässä kasviperäisen 69 metyylitransferaasin kudosspesifinen ilmentyminen välittää mikroRNA:iden 3′-terminaalisen 2′-O-metylaation, joka yhdistettynä 70 metylaatiosta riippuvaiseen kirjaston rakentamiseen mahdollistaa kudosspesifisten 71 mikroRNA:iden sekvensoinnin. Mime-seq mahdollistaa pelkästään miRNA:iden leimaamisen, jolloin muut RNA-biotyypit jäävät leimaamatta. 72 Koska tarvitaan tekniikkaa, joka mahdollistaa Cre-riippumattoman ja puolueettoman 73 RNA:n kokonaistranskription merkitsemisen in vivo, kehitimme iTAG-RNA:n [For In-vivo Targeted Tagging of RNA]. 74 Tässä menetelmässä yhdistetään hiirigenetiikka, uusi uridiinianalogi ja vakiintunut RNA:n 75 leimauskemia, jotta kohdesolujen RNA:n kokonaismäärä voidaan merkitä in vivo. Käyttämällä iTAG-RNA:ta pystymme 76 tunnistamaan hepatosyyttien transkription uudelleenohjelmointia in vivo akuutin runsasrasvaisen 77 ruokavalion aiheuttaman stressin jälkeen sekä rikastamaan ja tunnistamaan hepatosyytistä peräisin olevia plasman ccfRNA:ita. Lisäksi pystymme 78 tunnistamaan RNA-pohjaisen maksan ja rasvakudoksen välisen RNA:n siirron. Näihin maksasta peräisin oleviin ccfRNA:ihin kuuluu 79 muuttuvia koodaavia ja koodaamattomia RNA:ita, kuten miRNA:ita ja tRNA:ita. Maksasta rasvakudokseen siirtyvistä miRNA:ista 80 löydämme mir-33:n, mir-10b:n ja mir130a:n, jotka kohdistuvat kolesterolin ja lipidien effluksin ja biosynteesin 81 tärkeimpiin säätelijöihin, kuten Srebf1:een [23], Abca1:een [23, 24], 82 Pparaan [25] ja Ppargiin [26]. 83 Tutkimuksemme osoittaa ensimmäistä kertaa puolueettoman tekniikan, joka mahdollistaa vaihtelevantyyppisten ccfRNA:iden merkitsemisen, jäljittämisen ja 84 kvantifioinnin niiden transkriptiolähteestä myöhempiin kudoksiin, joissa ne voivat mahdollisesti vaikuttaa kohdegeenien ilmentymisen säätelyyn. 84 Tutkimuksemme osoittaa ensimmäistä kertaa, että ccfRNA:iden merkitseminen, seuranta ja 84 kvantifiointi on mahdollista. Osoitamme 86 lukemattomien RNA-transkriptien RNA-pohjaisen maksasta rasvakudokseen siirtymisen ja niiden vasteen 87 ympäristöhaasteeseen. RNA-pohjaisen 88 signaloinnin jatkuva tunnistaminen ja luonnehdinta in vivo on välttämätöntä kehityspiirteiden, fysiologisten ja 89 patologisten prosessien ymmärtämiseksi, ja se voi auttaa merkityksellisten sairauksien biomarkkereiden kehittämisessä tulevaisuudessa. 90 91 Tulokset . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi on saatavissa seuraavalla

**Tulos**

RNA:n kohdennettu in vivo -merkintä eristää solukohtaiset transkriptiovasteet ympäristöärsykkeisiin ja tunnistaa maksan ja rasvakudoksen välisen RNA:n siirron 2 3

**Esimerkki 1.6117**

Shigellalajit ovat yleinen akuutin ripulitaudin aiheuttaja Kiinassa. Tässä tutkimuksessa kuvailimme Shigella-lajien muuttuvia suuntauksia ja serotyyppijakaumaa Pekingissä vuosina 1994-2010. Yhteensä 5999 Shigella-kantaa eristettiin ja serotyypitettiin Pekingin 302. sairaalasta. Shigella-isolaattien vuotuinen määrä saavutti huippunsa (n = 1192; 19,84 %) vuonna 1996 ja laski sitten vuosittain saavuttaen alhaisimman pisteen (n = 24; 0,41 %) vuonna 2010. S. flexneri 2a ja S. sonnei olivat yleisimmin eristetyt Shigellat, ja niiden osuus oli 53,3 % ja 27,6 % kaikista eristetyistä Shigelloista. S. flexneri 4c-, 4a- ja x-isolaattien osuus kaikista isolaateista oli 3 prosenttia. S. flexneri -isolaattien prosenttiosuuden havaittiin vähentyneen merkittävästi ajan myötä. S. sonnei ohitti S. flexneri 2a:n vallitsevana serotyyppinä vuonna 2000. Suurin osa isolaateista saatiin talteen heinäkuusta syyskuuhun; 13,6 prosenttia isolaateista saatiin talteen 0-5-vuotiaista lapsista ja 16 prosenttia 21-25-vuotiaista lapsista. S. flexneri 2a ja 5 eristettiin useimmiten miehistä (33,41 %, p < 0,001, ja 0,46 %, p < 0,001), kun taas S. flexneri 2b ja 6 sekä S. sonnei eristettiin useimmiten naisista. Shigellan jatkuva seuranta osoitti, että kaikkia neljää lajia ja 27 serotyyppiä esiintyi Pekingissä, Kiinassa, tutkimusjakson aikana. S. sonnei -lajin ilmaantuminen ja Shigellan yleinen vähenevä eristysaste Pekingissä voivat mahdollisesti auttaa rokotteen ja shigelloosin torjuntastrategioiden kehittämisessä kaupungissa.

**Tulos**

Shigella-lajien muuttuvat suuntaukset ja serotyyppijakauma Pekingissä vuosina 1994-2010.

**Esimerkki 1.6118**

Arvioidaksemme peräkkäisten lähimmän naapurin vaikutuksia 13 C α-kemiallisten siirtymien kvanttikemiallisiin laskelmiin valitsimme SARS-koronaviruksen nukleiinihappoa sitovan (NAB) proteiinin rakenteen, joka määritettiin NMR:llä liuoksessa (PDB id 2K87). NAB on 116-residuainen α/β-proteiini, joka sisältää 9 proliinia ja jonka jäännöksistä 50 % sijaitsee silmukoissa ja käänteissä. Kaiken kaikkiaan tässä esitetyt tulokset osoittavat, että merkittäviä lähimmän naapurin vaikutuksia on havaittavissa vain proliinia edeltävissä jäännöksissä, joissa Pro aiheuttaa keskimäärin 1,73 ppm:n yliarvion laskettuihin 13 C α kemiallisiin siirtymiin. Uusi 20 konformerin kokonaisuus, joka edustaa NAB:n NMR-rakennetta ja joka laskettiin käyttäen syötettä, joka sisälsi teoreettisista 13 C α-kemiallisista siirtymistä johdettuja selkärangan vääntökulmarajoituksia NOE:n etäisyysrajoituksia täydentävinä tietoina, osoittaa hyvin samankaltaista topologiaa ja vertailukelpoista yhdenmukaisuutta NOE:n rajoitusten kanssa kuin julkaistu NMR-rakenne. Nämä kaksi rakennetta eroavat kuitenkin toisistaan havaittujen ja laskettujen 13 C α-kemiallisten siirtymien, Δ ca,i , erojen suhteen yksittäisten jäännösten osalta sekvenssin varrella. Tämä osoittaa, että NAB-proteiinin Δ ca,i -arvot johtuvat ensisijaisesti kahden NMR-rakenteen esittämiseen käytetyn 20 konformerin nipun rajoitetusta näytteenotosta eikä niinkään rakenteiden paikallisista puutteista.

**Tulos**

Peräkkäisten lähimpien naapureiden vaikutukset laskettuihin 13 C α kemiallisiin siirtymiin NIH Public Access

**Esimerkki 1.6119**

Hiiren norovirus-1:n (MNV-1) tiedetään kumoavan isäntäsolujen jakautumisen, jolloin solut kasautuvat G 0 /G 1 -vaiheeseen, mikä luo olosuhteet, joissa viruksen replikaatio on suotuisaa. Tässä tutkimuksessa todettiin, että NS5 (VPg) kykenee aiheuttamaan solusyklin pysähtymisen ilman viruksen replikaatiota tai muita virusproteiineja MNV-1-infektiota vastaavalla tavalla. NS5:n ilmentyminen aiheutti solujen kasautumisen G 0 /G 1 -vaiheeseen asynkronisessa populaatiossa estämällä etenemisen G 1 /S-rajoituspisteessä. Lisäksi NS5-ekspressio johti sykliini A:n ilmentymisen alaregulaatioon asynkronisissa soluissa ja esti sykliini A:n ilmentymistä soluissa, jotka etenivät G 1 -vaiheesta S-vaiheeseen. NS5:n aktiivisuus isäntäsolusykliin tapahtuu tuntemattoman toiminnon kautta. NS5:n (Y26A) ja NS5:n (F123A) aminohapposubstituutiot, jotka estävät NS5:n kyvyn kiinnittyä RNA:han ja rekrytoida isännän eukaryoottisia translaation aloitustekijöitä, säilyttivät kyvyn indusoida solujen kasautumista G 0 /G 1 -vaiheeseen, kuten villiä tyyppiä olevan NS5:n kohdalla on tunnistettu. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen raportti VPg-proteiinista, joka manipuloi isännän solusykliä.

**Tulos**

Hiiren noroviruksen NS5 (VPg) -proteiinin ilmentäminen aiheuttaa G1/S-vaiheen pysähdyksen.

**Esimerkki 1.6120**

Sian epidemian ripulivirus (PEDV) on sikojen epidemian ripulin aiheuttaja, minkä vuoksi ohutsuolen uskottiin olevan sen ainoa kohde-elin. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että PEDV tarttui ohutsuolen lisäksi myös hengitysteihin. PEDV:n infektiota ja replikaatiota luonnollisesti PEDV:llä tartunnan saaneiden porsaiden hengitysteissä tutkittiin käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla, immunohistokemiallisella tutkimuksella ja viruksen uudelleen eristämisellä. Havaintomme vahvistettiin kokeellisella inokulaatiolla, ja havaitsimme, että PEDV-infektio hengitysteissä liittyi erityisesti keuhkojen alveolimakrofageihin. Verosoluihin sopeutunut PEDV pystyi replikoitumaan sekä primaarisissa alveolaarimakrofageissa että jatkuvissa sian alveolaarimakrofagisoluissa. Spike (S)-glykoproteiinin sekvenssianalyysi paljasti, että S:n mutaatiot saattavat olla mahdollinen PEDV:n apukohteiden määrittäjä. Havainto siitä, että PEDV tarttuu ja lisääntyy alveolimakrofageissa, tarjoaa uusia tietoja sen patogeneesistä.

**Tulos**

Sian epidemian ripulivirus tarttuu ja lisääntyy sian alveolaarimakrofageissa.

**Esimerkki 1.6121**

Ebolavirus (EboV) kuuluu Filoviridae-virusten heimoon, joka aiheuttaa vakavaa ja kuolemaan johtavaa hemhorragista kuumetta. EboV:n tartuntaan liittyy viruksen ja isäntäsolun kalvojen fuusio, jota välittää viruksen kuoriglykoproteiini GP2. Muiden virusten kuoriglykoproteiinien tapaan GP2:n ektodomeenin fuusion jälkeisen rakenteen keskeinen piirre on kuuden kierteisen nipun muodostama proteiinin N- ja C-heptadin toistuvuusalueet (NHR ja CHR). Tämän kuuden kierteisen nipun taittuminen muodostaa kalvofuusion energisen liikkeellepanevan voiman; muissa viruksissa suunnitellut aineet, jotka häiritsevät kuuden kierteisen nipun muodostumista, toimivat voimakkaina fuusion estäjinä. EboV GP2:n välittämän kalvofuusion determinanttien tutkimiseksi suunnittelimme malliproteiineja, jotka koostuvat NHR- ja CHR-segmenteistä, jotka on yhdistetty lyhyillä proteiinilinkkereillä. Sirkulaaridikroismi ja geelisuodatustutkimukset osoittavat, että nämä proteiinit omaksuvat suunnittelun mukaisia vakaita ahelisia poimuja. Terminen denaturointi osoitti, että GP2:n kuusikierukkakimppu on erittäin stabiili pH:ssa 5,3 (sulamislämpötila, T m , 86,8 6 2,0 °C ja van't Hoffin entalpia, DH vH , 228,2 6 1,0 kcal/mol), ja se on vakaudeltaan verrattavissa muihin viruskalvofuusion kuusikierukkakimppuihin. Havaitsimme, että suunnittelemiemme a-kierteisten kimpun proteiinien stabiilisuus riippui puskurointiolosuhteista ja että stabiilisuus lisääntyi alhaisemmalla pH:lla. Pienillä pH-eroilla (5,3-6,1) oli dramaattisia vaikutuksia (DT m 5 37 °C), mikä viittaa ympäristön pH:sta riippuvaiseen konformaation säätelymekanismiin. Nämä tulokset viittaavat siihen, että matala pH stabiloi kuuden kierteisen nipun muodostumista GP2:n välittämän viruskalvofuusion aikana.

**Tulos**

Ebola-viruksen glykoproteiini GP2:n a-helikaalisen nipun suunnitellut proteiinimimikit: Stabiilisuus ja pH-vaikutukset

**Esimerkki 1.6122**

Toukokuussa 2014 Saudi-Arabian kuningaskunnasta kotoisin oleva matkustaja oli ensimmäinen henkilö, jolla todettiin Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirustartunta (MERS-CoV) Yhdysvalloissa. Tartuntariskin arvioimiseksi määrittelimme terveydenhuoltohenkilöstön, kotitalouksien ja yhteisön kontaktien potilaskontaktien tyypin, keston ja esiintymistiheyden käyttämällä tavanomaisia kyselylomakkeita ja terveydenhuoltohenkilöstön osalta GPS-paikannusjärjestelmän (Global Positioning System) jäljityslokit. Kaikkien kontaktien hengitystie- ja seeruminäytteet testattiin MERS-CoV:n varalta. Tunnistetuista 61 kontaktista 56:ta haastateltiin. HCP:n altistuminen tapahtui useimmiten päivystysosastolla (69 %) ja sairaanhoitajien keskuudessa (47 %); jotkut HCP:t olivat olleet kosketuksissa hengitysteiden eritteisiin. Kotitalouden ja yhteisön kontakteilla oli lyhyt kosketus (esim. halailu). Kaikki laboratoriokokeiden tulokset olivat negatiivisia MERS-CoV:n suhteen. Tässä kontaktitutkimuksessa ei havaittu sekundaaritapauksia, vaikka 61 henkilöä oli ollut kosketuksissa tapauksen ja potilaan välillä, ja se antaa hyödyllistä tietoa MERS-CoV:n leviämisriskistä. Verrattuna GPS-merkkien tallentamiseen itse ilmoitetut kontaktit eivät ehkä ole yhtä tarkkoja.

**Tulos**

Yhdysvaltoihin tuodun Lähi-idän hengitystieoireyhtymätapauksen saaneen potilaan läheisten kontaktien tartuntojen puuttuminen, 2014.

**Esimerkki 1.6123**

C-hepatiitti on vakava terveysongelma ja aiheuttaa maksasairauksia miljoonille ihmisille. Käytettävissä olevat terapeuttiset aineet vaativat pitkäaikaista käyttöä, johon liittyy lukuisia haittavaikutuksia. Tämän vuoksi on kipeästi tarpeen löytää vaihtoehtoisia hoitovaihtoehtoja tälle taudille. Muinaisista ajoista lähtien lääkekasveja on käytetty laajalti parantamaan erilaisia sairauksia ilman haitallisia vaikutuksia tai vähemmin haitallisin vaikutuksin. Tämän vuoksi tässä tutkimuksessa selvitettiin Ajuga bracteosan, Ajuga parvifloran, Berberis lyciumin ja Citrus lemon -kasvien metanoliuutteiden fytokemikaaleja ja tutkittiin niiden antiviraalista aktiivisuutta hepatiitti C -virusta (HCV-infektio) vastaan. Kasviuutteen fytokemiallinen analyysi suoritettiin käyttämällä erilaisia kemiallisia testejä. Kasviuutteen myrkyllisyys määritettiin trypan sinisellä poissulkemismenetelmällä. Valitun kasviuutteen antiviraalinen aktiivisuus selvitettiin HCV-infektoituneita HepG2-soluja vastaan. Tätä tarkoitusta varten HepG2-soluja kylvettiin HCV-positiivisella ja -negatiivisella seerumilla ja myrkyttömillä kasviuuteannoksilla 24 ja 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen RNA uutettiin ja viruskuorma määritettiin reaaliaikaisella PCR:llä. Fytokemiallinen analyysi osoitti flavonoidien ja fenolien esiintyvän kaikissa kasviuutteissa, kun taas B. lyciumissa esiintyi aminohappoja, alkaloideja ja tanniineja ja C. sitruunassa saponiineja. Myrkyllisyysmääritys osoitti, että kaikki kasviuutteet eivät olleet myrkyllisiä enimmäispitoisuudessa 200 μg/ml lukuun ottamatta B. lyciumia, joka osoitti lievää myrkyllisyyttä 40 μg/ml:n annoksessa ja oli erittäin myrkyllinen 60 μg/ml:n ja sitä suurempien annosten yhteydessä. Reaaliaikaisen PCR-kvantitatiivisen määrityksen tulos osoitti, että 24 tunnin käsittelyjen jälkeen A. parviflora osoitti korkeinta antiviraalista aktiivisuutta, jota seurasi A. bracteosa, kun taas B. lycium -uutteella oli alhainen (35 %) ja C. lemonilla ei ollut antiviraalisia vaikutuksia. 48 tunnin käsittelyissä A. bracteosa -uutteen antiviraalinen aktiivisuus lisääntyi, ja sitä seurasivat A. parviflora ja B. lycium, kun taas C. lemon -uutteella oli negatiivinen vaikutus. Tuloksemme osoittivat, että mainittuja kasveja voitaisiin käyttää vaihtoehtoisena hoitomuotona tai yhdistelmänä nykyisten HCV:n vastaisten hoitojen kanssa.

**Tulos**

Ajuga bracteosan, Ajuga parvifloran, Berberis lyciumin ja Citrus sitruunan fytokemiallinen profilointi ja antiviraalinen aktiivisuus hepatiitti C -virusta vastaan.

**Esimerkki 1.6124**

Ristiinluokiteltua ja monijäsenistä Cox-mallia sovellettiin Länsi-Kanadasta saatuihin vasikkakuolleisuustietoihin, joissa seurattiin 174 karjan 23 409 vasikkaa 180 päivän ajan poikimisen jälkeen. Karjat luokiteltiin ristiin 49 eläinlääkäriklinikan ja 9 ekologisen alueen mukaan sekä moninkertaisen jäsenyyden suhteessa eläinlääkäriklinikoihin, jolloin saatiin kolmitasoinen ristiinluokiteltu ja moninkertaisen jäsenyyden tietorakenne. Malli muotoiltiin sekavaikutteisen Poisson-mallin puitteissa, jossa on normaalisti jakautuneita satunnaisvaikutuksia, ja se sovitettiin aineistoon Bayesin Markov Chain Monte Carlo (MCMC) -estimoinnilla. Tärkeitä kiinteitä vaikutuksia olivat muun muassa se, oliko vasikka kaksonen, vasikan sukupuoli, apu poikimishetkellä, lehmän ikä, keskilämpötila ensimmäisellä viikolla poikimisen jälkeen, jo poikineen karjan prosenttiosuus, oliko vasikoiden suojapaikkoja, siirrettiinkö lehmä-vasikka-parit kasvattamoalueelle ja ostettiinko karjaan eläimiä poikimishetkellä tai sen lähellä. Analyysi osoitti suurempaa vaihtelua karjojen välillä kuin ekologisten alueiden ja eläinlääkäriklinikoiden välillä. Lisäksi todellisia tietoja vastaavaa tilannetta koskeva simulaatiotutkimus osoitti, että käytetyllä lähestymistavalla saadaan päteviä arvioita.

**Tulos**

Ristiinluokiteltu ja monijäseninen Cox-malli vasikkakuolleisuustietoihin sovellettuna.

**Esimerkki 1.6125**

UPR (unfolded protein response) on stressin aiheuttama sytosuojamekanismi, joka käynnistyy, kun endoplasmiseen retikulumiin (ER) virtaa suuri määrä proteiineja. Tässä tutkimuksessa arvioimme, manipuloiko AAV UPR-reittejä infektionsa aikana. Tutkittiin ensin kolmen tärkeimmän UPR-akselin, nimittäin endoribonukleaasi-inositolia vaativan entsyymi-1:n (IRE1a), aktivoivan transkriptiotekijä 6:n (ATF6) ja PKR:n kaltaisen ER-kinaasin (PERK), roolia AAV:n infektoimissa soluissa. RNA:n kokonaismäärää mock- tai AAV-infektoiduista HeLa-soluista käytettiin määrittämään 8 eri ER-stressiin reagoivan transkriptin tasot näiltä reiteiltä. IRE1a- (jopa 11-kertainen) ja PERK-geenien (jopa 8-kertainen) merkittävä nouseva säätely havaittiin 12-48 tuntia itsekomplementaarisen (sc)AAV2:n infektoinnin jälkeen, mutta se ei ollut yhtä selvä yksisäikeisillä (ss)AAV2-vektoreilla. Lisätutkimukset osoittivat, että scAAV1 ja scAAV6 indusoivat myös solujen UPR:ää in vitro, jolloin AAV1-vektorit aktivoivat PERK-reitin (3-kertaisesti), kun taas AAV6-vektorit indusoivat merkittävää lisäystä kaikissa kolmessa tärkeimmässä UPR-reitissä [6-16-kertaisesti]. Nämä tiedot viittaavat siihen, että UPR-aktivaation tyyppi ja voimakkuus riippuvat viruskapsidista. Tämän jälkeen tutkittiin, onko UPR-reittien ohimenevällä estämisellä RNA-interferenssillä vaikutusta AAV-transduktioon. PERK:n ja IRE1a:n siRNA-välitteisellä hiljentämisellä oli vaatimaton vaikutus AAV2- ja AAV6-välitteiseen geeniekspressioon (,1,5-2-kertainen) in vitro. Lisäksi scAAV2-vektoreiden maksan geeninsiirto in vivo nosti voimakkaasti IRE1a- ja PERK-reittejä (2 ja 3,5-kertaisesti). Kun eläimiä kuitenkin esikäsiteltiin farmakologisella UPR:n estäjällä (metformiini) scAAV2-geeninsiirron aikana, UPR-signalointi ja sitä seurannut tulehdusreaktio vaimenivat ja siirtogeenin ilmentyminen lisääntyi vaatimattomasti 2,8-kertaiseksi. Yhdessä nämä tiedot viittaavat siihen, että AAV-vektorit aktivoivat solujen UPR-reittejä ja niiden valikoiva estäminen voi olla hyödyllistä AAV-välitteisen geeninsiirron aikana.

**Tulos**

Liitännäisvirusvektorit

**Esimerkki 1.6126**

Tässä tutkimuksessa tutkitaan ja verrataan fotokatalyyttisten (PC) ja fotoelektrokatalyyttisten (PEC) käsittelyjen virussidista tehoa halogenidien, kuten Br À ja Cl À , läsnäollessa ja poissaollessa vertailukelpoisissa koeolosuhteissa. Tulokset vahvistavat, että PC:n virussidista tehokkuutta voidaan parantaa pienten halidipitoisuuksien (esim. X = Br À tai Cl À ) läsnä ollessa ja sitä voidaan edelleen parantaa soveltamalla potentiaalivirhettä fotoanodiin PEC-järjestelmässä. PEC-käsittely 1,0 mM Br:n läsnäollessa (PEC-Br) osoittaa korkeinta viruksentorjuntatehokkuutta, sillä se mahdollistaa 1000 TCID50 dollarin replikaatiopuutteisen rekombinanttisen adenoviruspopulaation (RDRADS) täydellisen inaktivaation 31,7 sekunnissa. PEC-X-käsittelyjen ylivoimainen viruksentorjuntatehokkuus johtuu aktiivisten happilaatujen ja lisäviruksentorjunta-aineiden lisääntyneestä tuotannosta, joka on seurausta PEC-halogenidien hapettumisesta, sekä pidentyneestä fotoaukkojen eliniästä (h + ) suoraa inaktivointia varten. Tämän työn tulokset vahvistavat, että PC- tai PEC-prosessin avulla in situ tuotetut aktiivisten lajien uudet muodot ovat tehokkaita viruksia vastaan.

**Tulos**

Adenoviruksen inaktivointi in situ fotokatalyyttisesti ja fotoelektrokatalyyttisesti tuotetuilla halogeenivirisidillä

**Esimerkki 1.6127**

Akuutti hemorraginen turvotus (AHE) on harvinainen leukosytoklastisen vaskuliitin muoto, jonka etiologia on tuntematon. AHE:n kehittymiseen liittyy useita mahdollisia laukaisevia tekijöitä, kuten ylempiin hengitysteihin liittyvät infektiot, joista on raportoitu kirjallisuudessa. Tyypillinen AHE-tapaus on alle 2-vuotias lapsi, jolla on kuumetta, akraalista targetoidista purppuraa ja turvotusta. Tämän sairauden kulku on hyvänlaatuinen ja se häviää kokonaan muutamassa viikossa. Tässä tapausselostuksessa on kyse potilaasta, jolla oli klassiset oireet, kuten kuume, märkärupi ja turvotus, mutta jolla oli epätavallisen laaja raajojen osallistuminen. Lisäksi rinovirusinfektion testaus oli positiivinen lapsen tapauksessa. Viruksen esiintyminen antaa aihetta epäillä, että se on pojan AHE-taudin mahdollinen aiheuttaja. Edellisessä sairaalassa hoito aloitettiin steroidilla viikon ajan ilman merkittävää parannusta, mikä toi potilaat päivystysosastolle. Päätös jatkaa tukihoitoa johti täydelliseen paranemiseen. Kolmen viikon kuluttua AHE-oireet olivat hävinneet ilman komplikaatioita.

**Tulos**

Akuutti hemorraginen turvotus, johon liittyy laaja kuorma-autojen osallistuminen ja Rhinovirusinfektio - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.6128**

Ohjelmoitu solukuolema-1 (PD-1) -reseptorin signalointi heikentää kroonisten infektioiden tai kasvainten aiheuttaman toistuvan antigeenistimulaation kohteena olevien T-solujen toimintaa. Käyttämällä hiiren polyomaviruksen (MuPyV) intraserebraalista (i.c.) inokulaatiota olemme osoittaneet, että CD8 T-solut muodostavat PD-1 hi , kudosresidenssissä olevan muistipopulaation hiirten aivoihin (bT RM ), joilla on matala-asteinen jatkuva infektio. MuPyV-enkefaliitissa PD-L1:tä ilmentyi soluttautuvissa myeloidisoluissa, mikroglioissa ja astrosyyteissä, mutta ei oligodendrosyyteissä. PD-1:n sitoutuminen MuPyV:n vastaisiin CD8-T-soluihin rajoitti niiden tehoaktiivisuutta. NanoString-geeniekspressioanalyysi osoitti, että neuroinflammaatio oli suurempaa PD-L1 -/- kuin villityyppisillä hiirillä 8. päivänä infektion jälkeen, MuPyV-spesifisen CD8-vasteen huipulla. Infektion pysyvän vaiheen aikana havaittiin kuitenkin, että PD-1-signaloinnin puuttuminen liittyi vähäisempään tulehdusvasteeseen kuin villityypin hiirillä. PD-1-signaloinnin geneettinen häirintä ja intraserebroventrikulaarinen esto lisäsivät MuPyV-spesifisten CD8 bT RM -solujen määrää ja niiden solujen osuutta, jotka ilmentävät CD103:aa, αE-integriiniä, jota käytetään yleisesti määrittämään kudosresidenssissä olevia T-soluja. PD-L1 -/- hiirillä, jotka olivat jatkuvasti MuPyV-infektoituneet, viruksen hallinta oli kuitenkin heikentynyt, kun ne infektoitiin uudelleen MuPyV:llä i.c.. Yhdessä nämä tiedot paljastavat ajallisen kaksinaisuuden PD-1-välitteisessä MuPyV:n aiheuttaman neuroinflammation säätelyssä. PD-1-signalointi rajoitti neuroinflammaation vakavuutta akuutin infektion aikana, mutta ylläpitää tulehduksen tasoa pysyvän infektion aikana viruksen uusintainfektion hallinnan ylläpitämiseksi.

**Tulos**

Frontiers in Immunology -lehden jakso PD-1 säätelee dynaamisesti tulehdusta ja aivoissa asuvien CD8 T-solujen muistin kehittymistä pysyvän virusenkefaliitin aikana.

**Esimerkki 1.6129**

Taustaa: Lassa-viruksen kuoriglykoproteiinin esiaste GP-C:n proteolyyttinen prosessointi isännän proproteiinikonvertaasin 1-proteaasin (S1P) toimesta on edellytys GP-1- ja GP-2-alayksiköiden sisällyttämiselle virushiukkasiin, ja se on siten olennainen infektiivisyyden ja viruksen leviämisen kannalta. Tämän vuoksi testasimme tässä tutkimuksessa S1P:n käyttämistä kohteena tehokkaan virusreplikaation estämiseksi. Osoitamme, että S1P:hen sopeutuneita a 1 -antitrypsiinivariantteja indusoidusti ilmentävät vakaat solulinjat estävät GP-C:n proteolyyttisen kypsymisen. S1P:n tunnistusmotiivien RRIL ja RRLL lisääminen a 1 -antitrypsiinin reaktiivisen keskuksen silmukkaan johti GP-C:n prosessoinnin kumoamiseen endogeenisen S1P:n vaikutuksesta samalle tasolle kuin S1P-puutteisissa soluissa. Lisäksi S1P-spesifiset a 1 -antitrypsiinit estivät merkittävästi Lassa-viruksen glykoproteiinia GP ilmentävän replikaatiokompetentin rekombinantti-vesicular stomatitis -viruksen sekä aidon Lassa-viruksen replikaatiota ja leviämistä. Viruksen replikaation estyminen korreloi eri a 1 -antitrypsiinivarianttien kyvyn kanssa estää Lassa-viruksen glykoproteiinin esiasteen prosessointia. Päätelmät/merkitys: Tietomme viittaavat siihen, että S1P:n suorittama glykoproteiinien pilkkominen on lupaava kohde uusien anti-arenavirusstrategioiden kehittämiseksi. Viittaus: Maisa A, Strö her U, Klenk H-D, Garten W, Strecker T (2009) Inhibition of Lassa Virus Glycoprotein Cleavage and Multicycle Replication by Site 1 Protease-Adapted a 1 -Antitrypsin Variants. PLoS Negl Trop Dis 3(6): e446.

**Tulos**

Lassa-viruksen glykoproteiinien pilkkomisen ja monipyöräisen replikaation estäminen sivustoon 1 proteaasiin sopeutuneilla a 1 - antitrypsiinivariantteilla.

**Esimerkki 1.6130**

Tässä katsauksessa tarkastellaan sitä, voidaanko liikuntaa käyttää kokeellisena mallina, jonka avulla voidaan lisätä ymmärrystä synnynnäisistä mikrobilääkepeptideistä ja -proteiineista (AMP) ja niiden merkityksestä limakalvopintojen infektioherkkyyteen. On vahvaa näyttöä siitä, että AMP:t yhdessä solu- ja fysikaalisten tekijöiden kanssa ovat tärkeässä asemassa infektioiden ehkäisyssä. Vaikka AMP:t vaikuttavat suoraan mikro-organismeihin, yhä useammin tunnustetaan, että ne vaikuttavat suojaavasti myös immunomodulatiivisten mekanismien kautta erityisesti muissa kuin tulehduksellisissa olosuhteissa. Tarvitaan lisätutkimuksia, joissa manipuloidaan fysiologisesti merkityksellisiä AMP-pitoisuuksia, jotta voidaan selvittää niiden roolia infektioherkkyyden vähentämisessä. Näyttö osoittaa, että eri muodoissaan pitkäkestoinen ja/tai uuvuttava liikunta on voimakas immuunijärjestelmän modulaattori, joka voi joko terävöittää tai tylsyttää immuunivastetta patogeenejä vastaan. Liikunnan intensiteettiä ja kestoa voidaan helposti kontrolloida koejärjestelyissä fyysisen stressin asteen manipuloimiseksi. Tämä mahdollistaisi liikunnan ja AMP:iden välisen mahdollisen annos-vastevaikutuksen tutkimisen. Lisäksi kontrolloidun liikunnan käyttö voisi tarjota kokeellisen mallin, jonka avulla voitaisiin tutkia, muuttavatko muutokset AMP:iden pitoisuuksissa alttiutta sairastua.

**Tulos**

Antimikrobiset peptidit ja proteiinit, liikunta ja synnynnäinen limakalvojen immuniteetti.

**Esimerkki 1.6131**

Taustaa: Akuutit hengitystieinfektiot ovat yksi tärkeimmistä lasten sairastuvuuden ja kuolleisuuden syistä. Virukset ovat pääasiallisia taudinaiheuttajia, ja niiden käyttäytyminen on yleensä kausiluonteista ja vaihtelee maantieteellisen sijainnin mukaan. Ihmisen metapneumovirus (HMPV) on hiljattain kuvattu vakavan akuutin hengitystieinfektion aiheuttajaksi, ja sen esiintyvyys ja kliininen käyttäytyminen lapsilla kohtalaisissa korkeuksissa on tuntematon. Menetelmät: Poikkileikkaustutkimus tehtiin potilaille, jotka nähtiin yliopistollisessa sairaalassa Bogotassa, Kolumbiassa lokakuun 2015 ja joulukuun 2017 välisenä aikana kaupungissa, joka sijaitsee kohtalaisella korkeudella merenpinnan yläpuolella. Tutkimukseen valittiin lapset, joilla oli akuutti hengitystieinfektio ja joille oli tehty multiplex RT-PCR-määritys. HMPV-infektion esiintyvyyttä, sen kliinisiä tuloksia ja sen suhdetta sateeseen arvioitiin. Tulokset: Kaikkiaan 14 760 kotiutetusta potilaasta 502:lle tehtiin multiplex RT-PCR, ja virus havaittiin 420:lla lapsella, joilla oli akuutti hengitystieinfektio (ARI). Tutkimusryhmän mediaani-ikä oli 21 kuukautta (IQR 7-60), miesten ja naisten osuus oli samansuuruinen (56,4 ja 43,6 %) ja HMPV-infektion esiintyvyys 5,2 % (CI 95 3,3-7,8 %). HMPV-infektiota sairastavien ryhmässä esiintyi useammin virusperäistä samanaikaista infektiota (22,7 % vs. 14 % P = 0,03) kuin muiden virusten aiheuttaman ARI:n ryhmässä. Bakteerien yhteisinfektioiden määrä (P = 0,31), liitännäissairauksien esiintyminen (p = 0,75), sairaalassaoloaika (P = 0,42), mekaanisen hengityskoneen tarve (P = 0,75) ja kuolleisuus (P = 0,22) olivat samanlaisia HMPV- ja muiden virusinfektioiden osalta. HMPV-infektion ja sadehuippujen välillä todettiin kohtalainen korrelaatio (Spearmanin Rho 0,44 p = 0,02). Päätelmät: Ihmisen metapneumovirus oli viidenneksi yleisin virus, joka eristettiin ARI-tautia sairastavilta lapsilta, ja sen kliininen käyttäytyminen ja vakavuus oli samanlainen kuin muiden virusten, mutta virusperäisten yhteisinfektioiden osuus oli suurempi. Sen huiput näyttävät korreloivan sadekausien kanssa.

**Tulos**

Ihmisen metapneumoviruksen aiheuttaman akuutin hengitystieinfektion esiintyvyys, kliiniset tulokset ja sateiden yhteys lapsilla Bogotassa, Kolumbiassa.

**Esimerkki 1.6132**

Koteloitujen virusten on sulautettava lipidikalvonsa solukalvoon, jotta ne voivat siirtää genominsa sytoplasmaan replikaatiota varten. Viruksen kuoriproteiinit katalysoivat tämän kriittisen kalvofuusion. Ne jakautuvat kolmeen eri rakenneluokkaan. Vuonna 2013 havaittiin, että pestiviruksen ja hepatiitti C -viruksen kuoriproteiineilla on kaksi erilaista uutta poimua. Tämä oli odottamatonta, koska nämä virukset kuuluvat samaan perheeseen kuin flavivirukset, joilla on luokan II fuusioproteiinit. Ehdotamme, että läheisesti sukua olevien pestivirusten ja hepatiitti C -viruksen kalvofuusiokoneisto määrittelee uuden rakenneluokan. Tämä ja muut hiljattain havaitut rakenteelliset suhteet virusten fuusioproteiinien välillä muuttavat paradigmaa siitä, miten nämä proteiinit ovat kehittyneet. Monissa viruksissa genomi on ympäröity lipidikalvolla. Kalvoon ankkuroituneet viruksen kuoriproteiinit täyttävät välttämättömiä tehtäviä koko viruksen elinkaaren ajan. Kuoriproteiinit ohjaavat viruksen kokoonpanoa, muodostavat viruksen suojaavan ulkokuoren, välittävät soluun kiinnittymistä ja trooppisuutta sekä katalysoivat virus- ja isäntäsolukalvojen sulautumista, jolloin virusgenomi siirtyy sytoplasmaan replikaatiota varten. Kuoriproteiinit muodostavat myös suojan isännän immuunijärjestelmää vastaan, ja niissä on suurin osa neutralisoivista vasta-aineepitoopeista mitä tahansa virusta vastaan. Viruksissa, joilla on useampi kuin yksi kuoriproteiini, soluun kiinnittymisestä vastaavat proteiinit ovat yhtä erilaisia kuin niiden tunnistamat isäntäsolureseptorit. Sitä vastoin viruksen kuoriproteiinit, jotka katalysoivat soluun pääsyn kannalta olennaisen tärkeän kalvofuusion, jakautuvat kolmeen laajaan, mutta kuitenkin erilliseen rakenneluokkaan (kuva 1 ). Influenssaviruksen hemagglutiniini (HA) on prototyyppi luokan I fuusioproteiineista [1] , joihin kuuluvat muiden ortomyxovirusten, paramyxovirusten [2], retrovirusten [3, 4], filovirusten [5] ja koronavirusten [6, 7] fuusioproteiinit. Luokan I fuusioproteiinien yhdistävät rakennepiirteet ovat proteolyyttisesti tuotettu N-terminaalinen fuusiopeptidi ja ydin, joka koostuu kolmesta niputetusta α-elixistä prefuusio-konformaatiossa, joka taittuu uudelleen kuusikierteiseksi nipuksi postfuusio-konformaatiossa [8] . Luokan II fuusioproteiinit ovat rakenteellisesti toisistaan riippumaton luokka, jota esiintyy flaviviruksissa [9], alfaviruksissa [10] ja viimeisimpänä vihurirokkoviruksessa (ainoana jäsenenä

**Tulos**

Uusi kalvofuusioproteiiniperhe Flaviviridae-heimossa? NIH Public Access NIH-PA Author Manuscript A conserved overall mechanism and topology of catalysis of viral membrane fusion A conserved overall mechanism and topology of catalysis of viral membrane fusion

**Esimerkki 1.6133**

uuden ankan reoviruksen (NDRV) σB-ulkokapsidin pääproteiinia koodaavan geenin havaitsemiseksi. Kiinnostavan geenin perusteella suunniteltiin alukesarja, joka koostui kahdesta ulkoisesta alukkeesta, kahdesta sisäisestä alukkeesta ja kahdesta silmukka-alukkeesta. LAMP-reaktio suoritettiin perinteisessä laboratorion vesihauteessa 65 °C:ssa 50 minuutin ajan. Vertasimme kalseiini/Mn 2+- ja SYBR Green I -väriaineiden suorituskykyä sekä GoldView-nukleiinihappoväriaineella värjätyn agaroosigeelin elektroforeesin suorituskykyä RT-LAMP-lampeerattujen tuotteiden havaitsemiseksi, ja kaikkia määrityksiä voitiin käyttää positiivisten ja negatiivisten näytteiden erottamiseen näkyvässä tai UV-valossa. Tietomme osoittivat, että ristireaktioita muiden virusten kanssa ei ole, ja RT-LAMP-tekniikka osoitti suurta herkkyyttä NDRV:n havaitsemisessa, kun havaitsemisraja oli vähintään 200 fg RNA:ta. Tämä määritys oli perinteistä PCR:ää herkempi NDRV:n havaitsemisessa sekä luonnollisissa että kokeellisissa infektioissa. Yhteenvetona voidaan todeta, että RT-LAMP-tekniikka oli huomattavan herkkä, spesifinen, nopea, yksinkertainen ja kannattava NDRV:n tunnistamisessa.

**Tulos**

Novel duck reovirus (NDRV) -viruksen osoittaminen visuaalisen käänteisen transkription silmukkavälitteisen isotermisen monistusmenetelmän (RT-LAMP) avulla.

**Esimerkki 1.6134**

VERSIO 1 -KATSAUS Pedro A Piedra Baylor College of Medicine Houston, TX, USA KATSAUS PALAUTETTU 13-Aug-2018 Tässä käsikirjoituksessa raportoidaan retrospektiivisestä väestöpohjaisesta kohorttitutkimuksesta, joka koskee Länsi-Australian (WA) päivystyspoliklinikan (ED) akuutteja hengitystieinfektioita aboriginaalien ja muiden kuin aboriginaalien keskuudessa (0-17-vuotiaat), jotka asuivat suurkaupunki-, kaupunki- ja maaseutuympäristöissä vuodesta 2002 vuoteen 2012. Hallinnolliset päivystystietokannat yhdistettiin syntymä- ja perinataalitietoihin. Tavoitteena oli verrata aboriginaalien ja muiden kuin aboriginaalien lasten yleisiä ja ikäryhmittäisiä ARI-tapauksia WA:n eri alueilla, kuukausittaista jakaumaa ja ajallisia suuntauksia sekä tunnistaa imeväisten, äitien ja sosioekonomisten tekijöiden riskitekijät ARI-tapauksille. Yleisenä tavoitteena on käyttää näitä tietoja terveyspalvelujen suunnittelun pohjana. Tärkeimmät tulokset. 26 prosenttia päivystyskäynneistä johtui ARI:stä. Aboriginaalilapsilla (1 027,6/1000 lapsivuotta kohti) ja muilla kuin aboriginaalilapsilla (297,4/1000 lapsivuotta kohti) ARI-tapauksia oli eniten alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla. Alueellisia eroja havaittiin, ja suuntausanalyysi osoitti, että ARI-tapausten määrä kasvoi kaikilla lapsilla maaseudulla ja syrjäseuduilla, ja voimakkaimmat riskitekijät aboriginaalien ja muiden kuin alkuperäiskansojen lapsilla olivat miespuolisuus, ennenaikaisuus, keisarinleikkaus, syntymä matalammilla sosioekonomisilla alueilla ja Kimberleyn alueella asuminen. Tässä käsikirjoituksessa esitetään Länsi-Australiassa asuvien lasten voimakkaat ARI-esiintyvyysluvut päivystyspoliklinikalla, ja siinä korostetaan, että ARI-esiintyvyysluvut ovat 2-3 kertaa korkeammat aboriginaalilapsilla kuin muilla kuin aboriginaalilapsilla, sekä alueelliset erot. Näiden erojen perimmäistä syytä ei käsitelty. Lääkäreiden tiheyden (1000 asukasta kohti) tarkastelu suurkaupunki-, kaupunki- ja maaseutuympäristöissä sekä WA:n sisällä sijaitsevilla alueilla on todennäköisesti informatiivista ja selittää osittain rodun ja alueen välillä havaittuja eroja. Alueilla, joilla terveydenhuollon tarjoajien tiheys on alhainen, käytetään todennäköisesti enemmän päivystyspoliklinikkaa perusterveydenhuollon arviointiin, mikä vaikuttaa päivystyspoliklinikan ARI-asteeseen.

**Tulos**

TITLE (PROVISIONAL) Maantieteelliset erot akuuttien hengitystieinfektioiden päivystyspoliklinikalle saapumisessa ja niiden riskitekijät: Länsi-Australian lapsia koskeva väestöpohjainen kohorttitutkimus AUTHORS

**Esimerkki 1.6135**

Purppura, erityisesti jos siihen liittyy kuumetta, on huolestuttava löydös lapsilla. Akuutti lapsuusiän verenvuototurvotus (AHEI) on hyvänlaatuinen pienien verisuonten leukosytoklastinen vaskuliitti, johon liittyy etenevä purppura ja jonka ennuste on erinomainen. AHEI:tä sairastavilla potilailla on suuria, kohdepoikkeamia muistuttavia purppuraplakkeja, jotka vaikuttavat kasvoihin, korvalehtiin ja raajoihin. Vaikka näiden iholöydösten nopea ilmaantuminen voi olla dramaattista, AHEI:tä sairastava lapsi voi yleensä hyvin ja laboratoriokokeet ovat rauhoittavia. Kuvaamme tapauksen, jossa aiemmin terve 8 kuukauden ikäinen tyttö sai etenevää purppuraa, joka ei ollut riippuvainen jakaumasta, matala-asteista kuumetta ja raajojen turvotusta. Ennen AHEI-diagnoosin tekemistä tehtiin laaja tutkimus. Todennäköiseksi taudinaiheuttajaksi todettiin koronavirus, ja potilaalla ilmeni purppuraperäinen ihottuma ja turvotus uudelleen useita viikkoja alkuperäisen tapauksen jälkeen.

**Tulos**

Tapauskuvaus Akuutti hemorraginen turvotus imeväisiässä koronavirusinfektion ja toistuvan ihottuman jälkeen

**Esimerkki 1.6136**

Yksipuolisen luonnollisen ilmanvaihdon aiheuttama ilmassa tapahtuva ristikkäissiirto on havaittu hiljattain asuinkerrostaloissa, joissa suurin osa ihmisistä asuu nykyään tiheästi asutuilla alueilla, ja se on yksi monimutkaisimmista ja vähiten ymmärretyistä kulkeutumisreiteistä. Kun otetaan huomioon mahdolliset tartuntariskit vakavien tartuntatautien puhkeamisen aikana, epidemiologian ja insinööritieteiden alalla on kiireesti ymmärrettävä täysin sen mekanismia ja suojatoimenpiteitä. Tässä katsausasiakirjassa tarkastellaan edistystä, jota on saavutettu kyseistä kysymystä koskevissa tutkimuksissa eri tutkimuspainopisteiden osalta. Huomattavaa edistystä on saavutettu tasojen välisen leviämisen ja leviämisen havainnoinnissa ja mallintamisessa joko kellunta- tai tuuliolosuhteissa, mutta kellunnan ja tuulen yhteisvaikutusten täydellinen ymmärtäminen ei ole vielä mahdollista. Monet menetelmät, kuten paikan päällä tehtävät mittaukset, tuulitunnelitestit ja numeeriset simulaatiot, ovat edistäneet tutkimuksen kehitystä, vaikka kussakin menetelmässä on joitakin puutteita. Vaikka tasojen väliset läpäisy- ja hajontaominaisuudet voidaan jossain määrin osoittaa ja kvantifioida aikakeskiarvona ilmaistuna, transienttihajontaprosessia ja termisiä reunaehtoja koskevia perustavanlaatuisia kysymyksiä on vielä ratkaisematta. Tämä edellyttää lisätutkimuksia, joissa käytetään kehittyneempiä malleja simulointia varten ja enemmän luotettavia kokeita validointia varten.

**Tulos**

Tartunnan leviäminen ilmateitse kerrostalojen asuntojen välillä: Katsaus

**Esimerkki 1.6137**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) on uuden betakoronaviruksen (MERS-koronavirus, MERS-CoV) aiheuttama akuutti hengityselinten tartuntatauti, jonka kuolleisuus on korkea. MERS-taudin tyypillisiä oireita ovat kuume, yskä ja hengenahdistus, ja siihen liittyy usein keuhkokuume. MERS-CoV:n toi Korean tasavaltaan toukokuussa 2015 Saudi-Arabiasta palannut potilas. Tauti levisi pääasiassa sairaalainfektioiden kautta, ja kun epidemia päättyi elokuussa, vahvistettuja diagnooseja oli yhteensä 186, joista 36 potilasta kuoli. Näissä ohjeissa keskitytään MERS-CoV-infektion hoidossa käytettäviä viruslääkkeitä koskevaan uusimpaan näyttöön ja Korean tasavallassa hoidettujen MERS-potilaiden hoitokokemuksiin, ja niissä keskitytään viruslääkkeisiin MERS-CoV-infektioiden tehokkaan hoidon saavuttamiseksi.

**Tulos**

Infektio & Kemoterapia MERS-CoV 항바이러스제 치료지침 정용필 1 , 송준영 2 , 서유빈 3 , 최재필 4 , 신형식 5 , 즉각대응팀(Rapid Response Team) \* 1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과, 2 고려대학교 의과대학 구로병원 감염내과, 3 한림대학교 의과대학 강남성심병원 감염내과, 4 서울의료원 감염내과, 5 국립의료원 감염내과.

**Esimerkki 1.6138**

Tässä tutkimuksessa kuvataan tulehdussolutyyppien ja kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen viruksen (FIPV) antigeenin välistä yhteyttä neljän kissan aivoissa, joilla on diagnosoitu kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP). Immunohistokemiallisesti FIPV-antigeenejä havaittiin leptomeningeksen, suonikalvopleksuksen ja kammioiden tulehduspesäkkeissä kolmella neljästä kissasta. Kolmessa tapauksessa tulehduspesäkkeet koostuivat pääasiassa CD204- ja Iba1-positiivisista makrofageista, ja FIPV-antigeenit löytyivät makrofageista. Toisessa tapauksessa, joka oli FIPV-antigeenin suhteen negatiivinen, leptomeningissä ja subventrikulaarissa havaittiin vakava tulehdus, joka koostui pääasiassa CD20-positiivisista B-lymfosyyteistä, ja siihen liittyi gemistosyyttisten astrosyyttien diffuusi proliferaatio. Ero histopatologiassa voi heijastaa tulehdusprosessia tai FIP-viruksen kantavaihtelua. Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on laajalle levinnyt tartuntatauti, jonka aiheuttaa kissojen koronavirus (FCoV) koti- ja luonnonvaraisissa kissalajeissa [1, 2, 11, 13] . FCoV koostuu kahdesta biotyypistä, joihin kuuluvat kissan suolistoperäinen koronavirus (FECV) ja FIP-virus (FIPV). FECV-infektio on oireeton tai aiheuttaa yksinomaan lieviä ruoansulatuskanavan kliinisiä oireita, kun taas FIPV aiheuttaa kuolemaan johtavia oireita, kuten kuumetta, anoreksiaa, laihtumista, vatsan turvotusta ja neurologisia oireita nuorilla kissoilla [2, 13] . Kliiniset oireet vaihtelevat vaurion muodon ja elinjakautuman mukaan, ja tapauksissa, joissa vaurioita on keskushermostossa, neurologisia oireita, kuten masennusta, ataksiaa ja kouristuksia, esiintyy 85 prosentissa tapauksista [15] . On oletettu, että FECV:stä peräisin oleva FIPV on hankkinut viruksen leviämisestä vastaavan monosyytti- tai makrofagitropisminsa ja kehittänyt spesifisiä FIP-vaurioita vaskuliitin vuoksi [17, 18] . FIP-vaurioille on ominaista paikallinen tai levinnyt fibriininen, pyogranulomatoottinen tai granulomatoottinen tulehdus, johon liittyy proteiinipitoinen effuusio kehon onteloissa [9, 10]. Näihin vaurioihin liittyy usein granulomatoottinen tai nekrotisoiva laskimotulehdus ja/tai periflebiitti, joita on pidetty FIP:n tyypillisenä tunnusmerkkinä [3, 10] . Keskushermostossa (CNS) havaitaan usein vaurioita lähinnä leptomeningissä, kammioissa, suonikalvopleksuksessa ja joskus neuroparenkyymissä [5, 12, 16] . Vaikka keskushermoston FIP-vaurioiden histopatologiset piirteet on dokumentoitu hyvin [6, 14, 15], tulehdussolutyyppien ja virusantigeenien jakautumisen välinen yhteys on vielä selvittämättä. Tässä tutkimuksessa kuvataan tulehdussolutyyppejä ja virusantigeenien jakautumista neljän FIP-diagnoosin saaneen kissan aivomuutoksissa. Koska FIPV:llä on monosyytti- ja makrofagitrooppisuus, immunohistokemialliset tutkimukset tehtiin käyttämällä kahdenlaisia makrofagimerkkiaineita: CD204 (monosyyttien ja makrofagien merkkiaine) ja Iba-1 (mikroglian ja makrofagien merkkiaine). Neljä FIP-diagnoosin saaneen kissan ruumiinavaustapausta saatiin Tokion yliopiston maatalous- ja biotieteiden korkeakoulun eläinlääketieteellisen patologian laboratorion näytteistä. FIP-diagnoosit perustuivat pääasiassa kliiniseen anamneesiin, fyysisen tutkimuksen tuloksiin, yleiseen verikemiaan ja FCoV-antigeenin vasta-ainetitteriin. Lopulliset diagnoosit perustuivat ruumiinavauksessa tehtyihin karkeisiin löydöksiin ja histopatologisiin löydöksiin. Taulukossa 1 on yhteenveto neljästä tapauksesta, mukaan lukien ikä, sukupuoli, tärkeimmät kliiniset oireet, FCoV-vasta-ainetitteri ja elimet, joissa oli histologisesti vakavia tulehdusvaurioita.

**Tulos**

HUOMAUTUS Immunohistokemialliset tutkimukset meningoenkefaliitista kissan tarttuvassa vatsakalvotulehduksessa (FIP).

**Esimerkki 1.6139**

Suu- ja sorkkatautivirus (FMDV) tukahduttaa isännän translaatiokoneiston, estää proteiinien erityksen ja pilkkoo soluproteiineja, jotka liittyvät signaalinsiirtoon ja synnynnäiseen immuunivasteeseen infektiota vastaan. FMDV:n ei-rakenteellisilla proteiineilla (NSP) ja ei-koodaavilla elementeillä (NCE) on kriittinen rooli näissä biologisissa prosesseissa. FMDV-virioni koostuu kapsidista ja nukleiinihaposta. Viruksen genomi on positiivinen yksijuosteinen RNA, ja se koodaa yhtä pitkää avointa lukukehystä (ORF), jota reunustaa pitkä rakenteinen 5ʹ-kääntämätön alue (5ʹ-UTR) ja lyhyt 3ʹ-UTR. ORF käännetään polypeptidiketjuksi ja prosessoidaan neljäksi rakenneproteiiniksi (VP1, VP2, VP3 ja VP4), 10 NSP:ksi (L pro , 2A, 2B, 2C, 3A, 3B 1-3 , 3C pro ja 3D pol ) ja joiksiakin pilkkoutumisen välituotteiksi. Viime vuosikymmenen aikana yhä useammat tutkimukset ovat alkaneet keskittyä FMDV:n NSP:iden ja NCE:iden molekyylipatogeneesiin. Tähän katsaukseen on koottu viimeaikainen tutkimustieto näiden NSP:iden ja NCE:iden biologisista toiminnoista FMDV:n replikaatiossa ja isäntäsolujen säätelyssä, jotta voidaan ymmärtää isännän ja FMDV:n vuorovaikutuksen molekyylimekanismia ja tarjota näkökulmia viruslääkkeiden torjuntastrategiaan ja uusien rokotteiden kehittämiseen.

**Tulos**

Suu- ja sorkkatautiviruksen ei-rakenteellisten proteiinien ja ei-koodaavien elementtien biologinen toiminta

**Esimerkki 1.6140**

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. factors and the gene regulatory network in Escherichia coli. Nucleic Acids Res. 31, 1234-1244 15 Richter, G. et al. (1997 Biosynthesis of riboflavin: characterization of the bifunctional deaminase-reductase of Escherichia coli and Bacillus subtilis.

**Tulos**

Riboflaviinin biosynteesi. Escherichia coli -bakteerin lumatsiinisyntaasi

**Esimerkki 1.6141**

Noroviruksilla on yksisäikeinen, positiivisessa mielessä 7-8 kb:n RNA-genomi, joka koodaa polyproteiinin esiaste, jonka viruksen koodaama 3C-kaltainen kysteiiniproteaasi (3CLpro) prosessoi kypsiksi ei-rakenteellisiksi proteiineiksi. Koska polyproteiinin prosessointi on välttämätöntä viruksen replikaatiolle, noroviruksen 3CLpro on ollut kohteena noroviruksen vastaisten pienimolekyylisten terapeuttisten aineiden löytämisessä. Niinpä teimme norovirus 3CLpro:n toiminnallisia, rakenteellisia ja inhibitiotutkimuksia fluoresenssiresonanssienergiansiirtomäärityksellä (FRET), röntgenkristallografialla ja NMR-spektroskopialla synteettisen proteaasi-inhibiittorin kanssa. Kolme Norwalk-viruksen (NV, genoryhmä I), MD145:n (genoryhmä II) ja hiiren norovirus-1:n (MNV-1, genoryhmä V) 3CLproa optimoitiin FRET-testiä varten, ja niitä verrattiin synteettisen proteaasinestäjän (GC376) inhiboivien aktiivisuuksien osalta. NV 3CLpro:n röntgenkristallografialla ja NMR-spektroskopialla määritetyt apo-3D-rakenteet analysoitiin edelleen. Lisäksi NV 3CLpro-GC376:n sitoutumistapaa verrattiin röntgenkristallografialla ja NMR-spektroskopialla. Tämän raportin tulokset antavat tietoa NV 3CLpro:n ja substraatin/estäjän vuorovaikutuksesta entsyymin paremman ymmärtämisen ja viruslääkkeiden kehittämisen kannalta.

**Tulos**

Norovirus 3C:n kaltaisten proteaasien rakenne- ja inhibiittoritutkimukset

**Esimerkki 1.6142**

Lähi-idän elintarviketurvaan vaikuttavat suoraan meneillään olevat tuhoisat konfliktit, maailmanlaajuinen talouden taantuma, laajalle levinnyt köyhyys, väestönkasvu, korruptio, suvaitsemattomuus ja ilmastonmuutoksen mahdollisesti vahingolliset seuraukset. Monissa arabimaissa on havaittavissa lähes kaikki köyhiksi tai vähemmän kehittyneiksi luokiteltujen maiden piirteet tai ne maat, jotka eivät ole saavuttaneet kahdeksaa vuosituhattavoitetta. Jopa alueen rikkaimpien öljynviejämaiden taloudet ovat kärsineet vakavasti öljyn ja kaasun hintojen laskusta, kun uusia energialähteitä otetaan käyttöön muualla ja kysyntä vähenee uusiutuvien energialähteiden käyttöönoton myötä. Alueen ilmastonmuutosennusteet ovat huolestuttavia, vaikka suurin osa YK:n Pariisin ilmastokokouksessa vuoden 2015 lopussa tehdyistä ympäristösitoumuksista toteutuisikin. Suuri osa alueesta kärsii jo nyt äärimmäisistä lämpötiloista ja makean veden puutteesta, joten korkeammat lämpötilat ja sään ääri-ilmiöt aiheuttavat erityisiä ongelmia asukkaille ja poliittisille päättäjille, ja geopoliittiset riskit ja epävarmuustekijät lisääntyvät. Maatalous on erityisen haavoittuvainen. Nykyaikaisen maatalousteknologian ja parannettujen viljelykasvien ja karjarotujen on syrjäytettävä huonot maatalous- ja karjankasvatuskäytännöt. Tarvitaan suurempia, paremmin pääomitettuja tuotantoyksiköitä ja poliittisia muutoksia, joilla poistetaan markkinoita vääristävät tuet, tullit ja muut sääntelyyn liittyvät esteet. Maatalouden "tiekarttoja" tarvitaan, jotta voidaan edistää sopivimpien viljelykasvien viljelyä ja pitää karjaa sopivimmilla paikoilla. Lihan, maitotuotteiden ja monenlaisten viljelykasvien kauppaa vesiköyhille alueille voidaan pitää tehokkaana tapana jakaa vettä uudelleen. Epävakaina aikoina elintarviketurva edellyttää elintarvikkeiden tuotanto-, jalostus- ja jakeluteollisuuden sekä tutkimus- ja kehittämislaitosten suojelua ja ammattitaitoisen henkilöstön säilyttämistä. On epävarmaa, pystyvätkö Yhdistyneiden Kansakuntien virastot, muut kansainväliset järjestöt, avunantajamaat ja hyväntekeväisyysjärjestöt tarjoamaan riittävästi humanitaarista apua ja humanitaarisia toimia, joilla voidaan turvata siirtymään joutuneiden ihmisten suojelu ja varmistaa elintarviketurvan takaamiseksi välttämättömien normaalien rauhanomaisten olosuhteiden palauttaminen. Avustuslupaukset on toteutettava, ja sen jälkeen on luotava toimivat toimitus- ja kuljetusverkostot, minkä jälkeen on siirryttävä nopeasti omavaraisuuteen. Elintarviketurva ja sosiaalinen vakaus liittyvät erottamattomasti toisiinsa. Alueen elintarviketurvaongelmien ratkaisu on viime kädessä hallitusten, yritysten ja yksityishenkilöiden toimien varassa. Hallitukset tarvitsevat tieteellistä ja teknologista asiantuntemusta, vahvoja kansalaisyhteiskunnan instituutioita, rehellisyyttä ja erityistä huomiota korkealaatuiseen koulutukseen.

**Tulos**

Elintarviketurva epävarmassa tulevaisuudessa

**Esimerkki 1.6143**

Kilpirauhasen surkastuminen tai kateenkorvan puuttuminen aiheuttaa kilpirauhasen ja kateenkorvan välisen akselin (TTA) tehokkuuden heikkenemistä vanhoilla, nuorilla propyyli-tiourasiili (PTU) -hiirillä (kokeellinen kilpirauhasen vajaatoiminta) ja nuorilla aikuisilla kilpirauhasen poistetuilla hiirillä (Tx). Sinkin muuttunut vaihtuvuus voi myös vaikuttaa TTA:n heikentyneeseen tehokkuuteen. Sinkin vaihtuvuus on sinkkiin sitoutuneiden metallotioniinien (Zn-MT) synteesin valvonnassa. Kilpirauhashormonit, kortikosteroni ja ravintosinkki vaikuttavat Zn-MT:n induktioon. Zn-MT vapauttaa sinkkiä nuorten ja aikuisten iässä ohimenevän oksidatiivisen stressin aikana nopeaa immuunivastetta varten. Jatkuvassa oksidatiivisessa stressissä (ikääntyminen ja maksan regeneroituminen osittaisen hepatektomian jälkeen) esiintyy korkeaa maksan Zn-MT:tä, matalaa sinkki-ionien biologista hyötyosuutta ja heikentynyttä TTA-tehokkuutta. Viimeksi mainittu havainto viittaa siihen, että MT ei ehkä vapauta sinkkiä jatkuvan oksidatiivisen stressin aikana, mikä heikentää TTA:n tehokkuutta. Tämän työn/tutkimuksen tavoitteena on selvittää Zn-MT:iden (I + II) merkitystä TTA:n tehokkuudessa kehityksen ja ikääntymisen aikana. Tärkeimmät tulokset ovat seuraavat: (1) Vanhoilla ja PTU-hiirillä on korkea kortikosteronipitoisuus, maksan MTmRNA:n lisääntyminen, alhainen sinkkipitoisuus ja TTA-tehokkuuden heikkeneminen, joka palautuu sinkkitoimituksella. Vanhoilla ja PTU-hiirillä eloonjääminen lisääntyy eikä maksan Zn-MTs-proteiinien perusarvo lisäänny merkittävästi sinkin saannin jälkeen. (2) Paljon sinkki-ioneja sitoutui MT:hen vanhojen hiirten maksassa kuin nuorten (HPLC). (3) Nuorilla aikuisilla Tx-hiirillä, jotka arvioitiin 15 päivän kuluttua tyymektomiasta, on korkea MTmRNA ja ravitsemukselliset-endokriiniset-immuunivauriot, jotka palautetaan sinkkitoimituksella tai vanhoista sinkkikäsitellyistä hiiristä saaduilla kateenkorvan siirteillä. (4) Nuorilla aikuisilla Tx-hiirillä, mutta arvioituna 40 päivän kuluttua tyymektomiasta, MTmRNA:n ja ravitsemuksellisen ja endokriinisen immuuniprofiilin luonnollinen normalisoituminen ja samanlainen eloonjäämisikä kuin normaaleilla hiirillä. (5) MT:tä yliekspressoivilla stressaantuneilla (10 päivän ajan jatkuvasti pimeässä) hiirillä on alhainen sinkkipitoisuus, heikentynyt immuniteetti, vähentynyt kateenkorva, korkea kortikosteronipitoisuus, muuttunut kilpirauhashormonien vaihtuvuus, joka on samankaltainen kuin vanhoilla hiirillä. Nämä havainnot yhdessä osoittavat, että kortikosteroni on keskeisessä asemassa MT:n induktiossa stressin aikana. MT:t sitovat ensisijaisesti sinkki-ioneja jatkuvassa oksidatiivisessa stressissä, mutta sinkkiä ei vapautu www.elsevier.com/locate/mechagedev : S 0 0 4 7 -6 3 7 4 ( 0 1 ) 0 0 4 1 4 -6 E. Mocchegiani et al. / Mechanisms of Ageing and De6elopment 123 (2002) 675-694 676 MT:t johtavat TTA:n heikentyneeseen tehokkuuteen. Sinkin saanti palauttaa vian, koska sinkki ei vaikuta vanhojen ja PTU-hiirten jo olemassa oleviin Zn-MTs-proteiinipitoisuuksiin. Näin ollen vapaat sinkki-ionit ovat käytettävissä TTA:n tehokkuuteen sinkin saannin jälkeen. Vanhoista sinkillä käsitellyistä hiiristä peräisin oleva kateenkorva saa aikaan saman palauttavan vaikutuksen, kun se siirretään Tx-vastaanottajille. Tx-hiirillä MTmRNA:n ja ravitsemus-endokriini-immuuniprofiilin luonnollinen normalisoituminen on kuitenkin pitkällä aikavälillä luonnollista. Näin ollen Zn-MT:t (I + II) ovat ratkaisevassa asemassa sinkkihomeostaasissa endokriinisen ja immunologisen tehokkuuden kannalta koko eliniän ajan, ja niillä on potentiaalinen ja uudenlainen "ikääntymisen biologinen kello".

**Tulos**

Metallotioniinien (I+ II) ja kilpirauhas- ja kateenkorva-akselin tehokkuus vanhoilla hiirillä: kortikosteronin ja sinkin saannin merkitys.

**Esimerkki 1.6144**

Virusten leviämisdynamiikan ymmärtäminen reservoari-isäntäpopulaatioissa voi helpottaa uusien tartuntatautien leviämisen tuntemusta. Vaikka lepakoiden levittämät virukset ovat kansanterveyden kannalta huolestuttavia, niiden dynamiikkaa koskevia tutkimuksia on rajoittanut yksittäisiä lepakoita koskevien pitkittäistietojen puute. Tässä tutkimuksessa tarkastelemme Bayesin mallin mukaisesti erään australialaisen lepakkolajin (Myotis macropus) pyyntimerkki- ja takaisinpyyntitietoja, jotka ovat saaneet tartunnan oletetusta uudesta alfakoronaviruksesta (Alphacoronavirus). Tämän jälkeen kehitimme epidemiamalleja arvioidaksemme jatkuvasti tartunnan saaneiden yksilöiden (jotka levittävät viruksia pitkiä aikoja) vaikutusta viruksen säilymisen todennäköisyyteen tutkimuspopulaatiossa. Havaitsimme, että CMR-tietojen analyysi tuki tartunnan saaneiden lepakoiden ryhmittelyä pysyvästi ja ohimenevästi tartunnan saaneisiin lepakoihin. Koronaviruksen säilyminen tutkimuspopulaatiossa oli todennäköisempää epidemiamallissa, joka sisälsi sekä pysyvästi että ohimenevästi tartunnan saaneita lepakoita, verrattuna epidemiamalliin, jossa lepakoita ei ryhmitelty. Nämä havainnot, jotka perustuvat yksittäisten lepakoiden pitkittäisnäytteistä saatuihin harvinaisiin CMR-tietoihin, lisäävät ymmärrystämme lepakoiden virusperäisten tartuntatautien leviämisdynamiikasta.

**Tulos**

Pysyvät infektiot tukevat koronaviruksen säilymistä australialaisessa lepakkopopopulaatiossa (Myotis macropus).

**Esimerkki 1.6145**

Uusilla tartuntataudeilla, kuten Länsi-Niilin viruksella, vakavalla akuutilla hengitystieoireyhtymällä (SARS) ja Lymen borrelioosilla, on ollut suoria vaikutuksia Kanadassa, kun taas monet muut tartuntataudit, kuten zika, chikungunya ja ebola, uhkaavat kanadalaisia heidän matkustaessaan. Yli 75 prosenttia ihmisiin vaikuttavista EID:istä on tai on alun perin ollut zoonooseja (eläimistä ihmisiin tarttuvia tartuntatauteja). Tartuntataudit voivat ilmaantua kahdella tavalla: muuttamalla niiden maantieteellistä levinneisyysaluetta ja sopeutumalla eli mikro-organismin geneettisellä muutoksella, joka johtaa siihen, että se kykenee tunkeutumaan uuteen markkinarakoon, usein siirtymällä uuteen isäntälajiin, kuten ihmiseen. Taudit voivat näyttää syntyvän yksinkertaisesti siksi, että pystymme havaitsemaan ja diagnosoimaan ne. EID-tapahtumien hallinta on maailmanlaajuisesti kansanterveyden keskeinen tehtävä ja merkittävä haaste kliiniselle hoidolle. Yhä useammin painotetaan EID-tapausten ennustamista, jotta "päästään kaaren edelle" eli jotta terveydenhuoltojärjestelmät voivat reagoida niihin ja kansanterveys voi olla valmis ehkäisemään niitä. Ennustemallit arvioivat, missä ja milloin EID:tä voi esiintyä ja millaisen riskin ne aiheuttavat. EID-tapahtumien ennustamisessa otetaan yhä enemmän huomioon niiden sisäisten ja ulkoisten tekijöiden arviointi, jotka laukaisevat EID-tapahtumia. Maailmanlaajuiset muutokset aiheuttavat tällä hetkellä EID:ien lisääntyvää esiintymistä, mutta myös valmiutemme ehkäistä niitä ja puuttua niihin lisääntyvät. Verkkopohjaiset skannaus- ja analyysimenetelmät mahdollistavat yhä useammin EID-tapausten havaitsemisen, nykyaikainen genomiikka ja bioinformatiikka lisäävät kykyämme tunnistaa niiden geneettinen ja maantieteellinen alkuperä, ja geomatiikan ja maanhavainnoinnin kehitys mahdollistaa tautipesäkkeiden reaaliaikaisen seurannan. EID-taudit pysyvät kuitenkin edelleen keskeisenä maailmanlaajuisena kansanterveyshaasteena globalisoituneessa maailmassa, jossa demografiset, ilmastolliset ja muut ympäristömuutokset muuttavat isäntien ja taudinaiheuttajien välistä vuorovaikutusta tavoilla, jotka lisäävät leviämistä eläimistä ihmisiin ja maailmanlaajuista leviämistä. Yhteystiedot

**Tulos**

Uudet tartuntataudit: ennustaminen ja havaitseminen

**Esimerkki 1.6146**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on äskettäin kuvattu koronaviruksen aiheuttama tartuntatauti. Torontossa esiintyi keväällä 2003 kaksi tautitapausta, jotka johtivat kolmen sairaalan, mukaan lukien kahden synnytysosaston, sulkemiseen. Synnytyspotilaiden ja henkilökunnan suojelemiseksi käynnistettiin strategiat, jotka laadittiin käyttäen tuolloin saatavilla olleita tietoja koronaviruksesta sekä epidemiologisia ja tartuntatautien torjuntatoimenpiteitä. Ensimmäisessä taudinpurkauksessa erään Toronton sairaalan synnytysosasto pidettiin auki, kun muut kliiniset palvelut suljettiin. Toisessa taudinpurkauksessa synnytysyksikkö suljettiin yhdessä kaikkien muiden kliinisten toimintojen kanssa. Tässä raportissa selostetaan yksityiskohtaisesti vaiheittaiset prosessit, joita käytettiin SARS-epidemioiden aikana tehtyjen päätösten tekemisessä, sekä tehtyjen päätösten täytäntöönpano. On suositeltavaa, että näitä tai vastaavia protokollia käytetään, kun synnytysyksikkö kohtaa laajamittaisen sairaalainfektion, jonka leviämismekanismi on samanlainen kuin SARSin. Yhteenveto: SRAS-oireyhtymä (syndrome respiratoire aigu severe) on uusi infektiotauti, jonka aiheuttaja on koronavirus. Deux flam bees epidemiques se sont produites a Toronto, au printemps de 2003, et ont force la fermeture de 3 h6pitaux, y compris 2 unites d'obstetrique.

**Tulos**

SYNNYTYSPOTILAIDEN HOITO VAKAVAN AKUUTIN HENGITYSTIEOIREYHTYMÄN PUHJETESSA

**Esimerkki 1.6147**

Virukset lisääntyvät prokaryoottisten ja eukaryoottisten solujen sisällä. Solujen ulkopuolella ne ovat itsenäisiä hiukkasia (eli virioneja), jotka koostuvat yleensä proteiinikuoresta (jota joskus peittää lipidikaksoiskerros), joka sisältää niiden geneettisen materiaalin, joka koostuu RNA:sta tai DNA:sta. Viruksen genomin replikaatiota ja transkriptiota katalysoivat viruksen koodaamat polymeraasit. Vaikka kaikilla näillä entsyymeillä on jonkin verran homologiaa ja niillä on yhteisiä rakenteellisia piirteitä ja katalyyttinen mekanismi, niillä on myös merkittäviä eroja, jotka heijastavat erilaisia virusten replikaatiostrategioita.

**Tulos**

VIRUSPOLYMERAASIT

**Esimerkki 1.6148**

Taustaa: Hengitystieinfektioiden leviäminen on aiheuttanut suurta huolta siitä, että päivystysosastojen terveydenhuoltohenkilöstö noudattaa hengityshygieniaa huonosti. Tavoitteenamme oli selvittää kahden yliopistosairaalan kahden yliopistosairaalan keskuksen triage-hoitajien hengityshygienian noudattamista ja tunnistaa tekijät, jotka vaikuttavat päivystysosastojen terveydenhuollon työntekijöiden hengityshygienian periaatteiden noudattamiseen. Menetelmät: Kaksiosainen, poikkileikkauksellinen, kuvaileva tutkimus toteutettiin 2 koulutuskeskuksessa. Hengityshygienian noudattamista triage-päivystyshoitajien keskuudessa havainnoitiin anonyymisti. Hengityshygieniaohjeiden asenteita, käsityksiä ja tietämystä koskeva vapaaehtoinen kyselylomake jaettiin terveydenhuollon työntekijöille kahden sairaalan päivystysosastolla. Tulokset: Triage-hoitajien hengityshygieniatoimenpiteiden objektiivisen noudattamisen mediaani oli 22 % (interkvartiiliväli [IQR], 11 %-33 %). Terveydenhuoltohenkilöstön havaittu mediaani oli 68 % (IQR, 61 %-79 %). Todellisen tietämyksen mediaani oli 75 % (IQR, 75 %-100 %). Kaiken kaikkiaan 91,9 prosenttia vastaajista uskoi, että maski oli tehokas ennaltaehkäisevä toimenpide. Tärkeimmät esteet, jotka estivät terveydenhuollon työntekijöitä käyttämästä maskia, olivat "taipumus unohtaa" (37,8 %) ja "epämukavuus" (35,1 %). Päätelmät: Vaatimusten noudattaminen on laitoksessamme hyvin vähäistä. Tunnistimme muutamia hengityshygieniatoimenpiteiden noudattamiseen vaikuttavia tekijöitä, joista voi olla hyötyä kohderyhmien kohdentamisessa ja suositusten laatimisessa.

**Tulos**

Hengityshygienia päivystysosastoilla: Hengityshygienia: noudattaminen, uskomukset ja käsitykset

**Esimerkki 1.6149**

CCL2 kuuluu CC-kemokiiniperheeseen, joka välittää monosyyttien ja T-solujen migraatiota ja rekrytointia, ja se on tunnistettu keskushermostossa (CNS) useiden neuroinflammatoristen sairauksien aikana. Tutkiakseen konstitutiivisen CCL2:n ilmentymisen biologista vaikutusta keskushermostossa kirjoittajat kehittivät hiiren, joka ilmentää CCL2:ta keskushermostossa ihmisen gliafibrillaarisen happaman proteiinin (hGFAP) promoottorin ohjaamana. Tulokset osoittivat, että CCL2:n siirtogeeninen ilmentyminen CNS:ssä johti diffuusiin CNS-monosyyttien infiltraatioon ja kertymiseen. Siirtogeeninen CCL2-ekspressio ei muuttanut T-solujen normaalia kehitystä, erilaistumista tai toimintaa. Mitään merkkejä avoimesta CNS-sairaudesta tai muusta patologisesta fenotyypistä ei ollut havaittavissa, kun hiiret jätettiin ilman antigeenihyökkäystä tai ilman infektiota. Kun CCL2-transgeenisille hiirille kuitenkin annettiin perifeerinen haaste lipopolysakkaridia (LPS), kehittyi tulehduksellinen infiltraatti, johon liittyi järjestäytyneitä perivaskulaarisia leesioita. Transgeenisten hiirten infektio Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksella (TMEV) nopeutti kliinisen ja histologisen taudin puhkeamista ja lisäsi sen vakavuutta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että CCL2-ekspressio keskushermostossa on merkittävä patogeeninen tekijä, joka ohjaa makrofagien kertymistä keskushermoston tulehdussairauden kehittymisessä. Journal of NeuroVirology (2003) 9, 623-636. CCL2 välittää tehostettua TMEV:n aiheuttamaa demyelinaatiota 624 JL Bennett et al CCL2 välittää tehostettua TMEV:n aiheuttamaa demyelinaatiota JL Bennett et al 625

**Tulos**

CCL2-transgeenin ilmentyminen keskushermostossa ohjaa CD45-korkean CD11b+-monosyyttien diffuusia infiltraatiota ja lisää Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksen aiheuttamaa demyelinoivaa tautia.

**Esimerkki 1.6150**

Mitä lääkkeitä voitaisiin käyttää lintuinfluenssapandemian yhteydessä influenssa A (H5N1) -viruksen aiheuttaman tartunnan hoitoon tai ehkäisyyn? Tärkeimpiä ovat viruksen neuraminidaasin estäjät oseltamiviiri ja tsanamiviiri, joita on jo käytetty ihmisten A- (H1N1 ja H3N2) ja B-influenssavirustartuntojen hoitoon. M2-ionikanavan salpaajien amantadiinin ja rimantadiinin käyttöä vaikeuttaa lääkeresistenssin nopea kehittyminen. Vaikka ribaviriini ja pegyloidut interferonit on virallisesti hyväksytty muihin käyttötarkoituksiin (esim. C-hepatiitin hoitoon), ne saattavat olla hyödyllisiä myös lintuinfluenssan torjunnassa. Nykyisin saatavilla olevien lääkkeiden yhdistelmäkäyttö olisi otettava huomioon, ja olisi pyrittävä kehittämään uusia strategioita, jotka kohdistuvat vielä tutkimattomiin kohteisiin, kuten viruksen hemagglutiniiniin, viruksen polymeraasiin (ja endonukleaasiin) ja muuhun kuin rakenneproteiiniin NS1. Kuten muiden virusinfektioiden yhteydessä on osoitettu, RNA-interferenssi voisi olla tehokas keino estää lintujen H5N1-viruksen lisääntyminen.

**Tulos**

Lintuinfluenssa A (H5N1) -infektio: kemoterapeuttisten toimenpiteiden kohteet ja strategiat.

**Esimerkki 1.6151**

Virusproteiini-proteiini-interaktioiden analyysit ovat tärkeä askel virusproteiinien toimintojen ja niiden taustalla olevien molekyylimekanismien ymmärtämisessä. Tässä tutkimuksessa otimme käyttöön nisäkäs-kaksoishybridijärjestelmän seuloaksemme SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) genomin laajuisia viruksen sisäisiä proteiini-proteiini-interaktioita ja paljastimme niistä useita uusia interaktioita, jotka voitiin osittain vahvistaa in vitro -biokemiallisilla määrityksillä. Tunnistetuista vuorovaikutuksista kolme paria havaittiin molempiin suuntiin: ei-rakenteellinen proteiini (nsp) 10 ja nsp14, nsp10 ja nsp16 sekä nsp7 ja nsp8. Monitoimisen nsp10:n ja nsp14:n tai nsp16:n väliset vuorovaikutukset, jotka ovat ainutlaatuisia proteiineja, joita esiintyy Nidovirales-heimon jäsenissä, joilla on suuri RNA-genomi, mukaan lukien koronavirukset ja torovirukset, voivat vaikuttaa merkittävästi näiden virusten replikaatio/transkriptiokompleksien kokoonpanomekanismeihin ja toimintoihin. Käyttämällä SARS-CoV-replikonia, joka ilmentää luciferaasireportteria transkriptiota säätelevän sekvenssin ohjaamana, on osoitettu, että useat viruksen proteiinit (nsp3:n N-, X- ja SUD-domeenit sekä nsp12), jotka on toimitettu in trans, stimuloivat replikonireportterin aktiivisuutta, mikä viittaa siihen, että nämä proteiinit voivat säädellä koronaviruksen replikaatiota ja transkriptiota. Yhdessä havaintomme tarjoavat perustan ja alustan koronavirusproteiinien toimintojen ja mekanismien tarkemmalle karakterisoinnille.

**Tulos**

Proteiinien ja proteiinien välisten vuorovaikutusten genominlaajuinen analyysi ja virusproteiinien osallistuminen SARS-CoV:n replikaatioon.

**Esimerkki 1.6152**

Viime vuosikymmenen aikana ihmisen metapneumoviruksen (hMPV) raportoitu esiintyvyys on lisääntynyt, koska syöpäpotilaiden hengitystievirusinfektioiden diagnosointiin on käytetty molekyylimäärityksiä. Näiden infektioiden kausiluonteisuus, laitosten väliset erot näytteenottostrategioissa ja julkaistujen tutkimusten pieni otoskoko vaikeuttavat hMPV-infektioiden todellisen esiintyvyyden ja vaikutusten arviointia. Tässä järjestelmällisessä katsauksessa esitettiin yhteenveto julkaistuista tiedoista, jotka koskevat hMPV-infektioita hematopoieettisten solujen siirron saaneilla ja hematologisia pahanlaatuisia kasvaimia sairastavilla potilailla, ja keskityttiin ilmaantuvuuteen, hMPV:hen liittyviin alempien hengitysteiden infektioihin, kuolleisuuteen, ennaltaehkäisyyn ja hoitoon ribaviriinilla ja/tai suonensisäisillä immunoglobuliineilla. Vaikka hMPV-infektioiden ja hMPV:hen liittyvien LRTI-infektioiden esiintyvyys tässä potilasryhmässä on samankaltainen kuin hengitystieinfektioiden tai parainfluenssaviruksen, ja vaikka kohdennettua viruslääkehoitoa ei olekaan, kuolleisuus on alhainen, ellei potilaille kehity LRTI:tä. Koska hMPV:tä ehkäisevää rokotetta ei ole, suositellaan infektioiden torjuntatoimenpiteitä sen aiheuttaman taakan vähentämiseksi syöpäpotilailla.

**Tulos**

Ihmisen metapneumovirusinfektiot hematopoieettisten solujen siirron saaneilla potilailla ja hematologista maligniteettia sairastavilla potilailla: A Systematic Review

**Esimerkki 1.6153**

Ihanteellinen rokote antaa pitkäkestoisen suojan taudinaiheuttajaa vastaan synnyttämällä monipuolisen immuunivasteen, jossa on mukana sekä synnynnäinen että adaptiivinen immuniteetti. Meillä on kuitenkin vain vähän tietoa siitä, miten synnynnäisen immuniteetin, vasta-aineiden ja soluvälitteisen adaptiivisen immuniteetin osat ovat vuorovaikutuksessa ja toimivat yhdessä järjestelmätasolla. Suuren läpimenon "omics"-menetelmien kehittymisen myötä on tullut mahdolliseksi kuvata rokotusten ja infektioiden aiheuttamia globaaleja muutoksia isännässä solu- ja molekyylitasolla. Näiden tietokokonaisuuksien analyysi on osoittanut, että on lupaavaa löytää mekanismeja rokotevälitteisen suojan, immunologisen muistin ja haittavaikutusten taustalla sekä kehittää tehokkaampia antigeenejä ja adjuvantteja. Tässä katsauksessa käsitellään sitä, miten systeemi-rokotetutkimuksessa hyödynnetään uusia teknologia-alustoja ja big data -analyysiä, jotta voidaan kehittää rationaalisesti parempia rokotteita.

**Tulos**

Siirtyminen empiirisestä rokotteiden suunnittelusta rationaaliseen rokotesuunnitteluun "omics"-aikakaudella.

**Esimerkki 1.6154**

Ohjelmoitu -1 ribosomaalinen kehystensiirto (PRF) ja stop-kodonin läpikäynti ovat kaksi translaatiomekanismia, joita jotkut RNA-virukset käyttävät ilmentääkseen rakenne- ja entsymaattisia proteiinejaan määrätyssä suhteessa. Tehokas uudelleenkoodaus edellyttää yleensä RNA:n pseudoknotia, joka sijaitsee useita nukleotideja uudelleenkoodauskohdasta alavirtaan. Arvioidaksemme uudelleenkoodaavien pseudoknoottien strategista merkitystä olemme suorittaneet laajamittaisen genominlaajuisen analyysin, jossa käytimme itse kehitettyä ohjelmaa kaikkien mahdollisten H-tyypin pseudoknoottien havaitsemiseksi 81 eläinviruksen genomisten mRNA:iden sisältä. Pseudoknootteja havaitaan ∼85 %:n rekoodauspaikoista alavirtaan, mukaan lukien monia aiemmin tuntemattomia pseudoknootteja. ∼78 % rekoodaavista pseudoknooteista on virusten genomissa stabiileimpia pseudoknootteja. Ne eivät kuitenkaan ole yhtä vahvoja kuin jotkin suunnitellut pseudoknootit, joilla on kääntävää ribosomia estävä vaikutus. Virusgenomeissa ei havaita voimakkaita tieblokkaavia pseudoknootteja. Nämä tulokset osoittavat, että dekoodaavat pseudoknootit ovat kehittyneet niin, että niillä on optimaalinen stabiilius tehokasta uudelleenkoodausta varten. Havaitsimme myös, että HIV1:n gag-pol frameshift-risteyksen sekvenssissä on potentiaalisesti kehittyneitä pseudoknootteja, jotka ympäröivät frameshift-kohdan. Ehdotetaan uutta mekanismia, joka selittää elaboroitujen pseudoknoottien mahdollisen osallistumisen HIV1:n PRF-tapahtumaan.

**Tulos**

Genomin laajuinen analyysi RNA:n pseudoknoteista, jotka stimuloivat tehokasta -1 ribosomaalista kehyssiirtoa tai läpilukua eläinviruksissa.

**Esimerkki 1.6155**

SEIJR-mallista yksinkertaistettu SIJR-malli otetaan käyttöön SARS-epidemian mallin tärkeiden parametrien, kuten tartuntanopeuden ja perus lisääntymisluvun, analysoimiseksi. Joitakin tärkeitä parametreja, kuten tartuntanopeus, saadaan soveltamalla tätä mallia Hongkongin, Singaporen ja Kanadan tilanteen analysointiin SARSin puhjetessa. Sitten SARSin leviämistä koskeva ennuste laaditaan tässä mallissa parametrien (kuten karanteenin määrä) mukauttamisen avulla. On ilmeistä, että kaaviossa on käännepiste, mikä osoittaa, että epidemia on hallinnassa ja ei hallinnassa ja että sen siirtymisominaisuuksissa on suuri ero. Tätä mallia voidaan käyttää myös eri alueiden välisen valvonnan tehokkuuden vertailussa. Mallin tulokset sopivat hyvin yhteen Hongkongin, Singaporen ja Kanadan todellisten tietojen kanssa, ja sivutuotteena saadaan indeksi valvonnan tehokkuudesta myöhemmällä ajanjaksolla. Se tarjoaa joitakin kvantitatiivisia indeksejä, jotka voivat auttaa epidemioiden jatkotutkimuksessa.

**Tulos**

SARS-epidemian ennustetutkimus matemaattisella mallilla

**Esimerkki 1.6156**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin, miten Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruspotilaita (MERS-CoV) sairastavien sairaaloiden luettelon julkistaminen vaikuttaisi laboratoriossa vahvistettujen MERS-CoV-tapausten määrään Etelä-Koreassa. MERS-CoV-tiedot 20. toukokuuta 2015 ja 5. heinäkuuta 2015 väliseltä ajalta saatiin Korean terveys- ja hyvinvointiministeriön verkkosivuilta, ja ne analysoitiin käyttämällä segmentoituja lineaarisia autoregressiivisia virhemalleja keskeytyneille aikasarjoille. Tutkimus osoitti, että laboratoriovahvistettujen tapausten määrä kasvoi 9 632:lla 5. kesäkuuta (p < 0,001). Määrä kuitenkin väheni merkittävästi sen jälkeen, kun oli julkistettu luettelo sairaaloista, joissa oli MERS-CoV-tapauksia (Estimate = -0,699; p < 0,001). MERS-CoV:lle altistuneiden sairaaloiden luettelon julkistaminen oli ratkaisevan tärkeää uusien tartuntojen ehkäisemiseksi. Se vähensi vahvistettujen MERS-CoV-tapausten määrää. Täsmällisten ja oikea-aikaisten tietojen antaminen on siis avain kriittiseen hoitoon reagoimiseen.

**Tulos**

Tietojen julkistamispolitiikan vaikutus tartuntatautien valvontaan: MERS-CoV-taudin puhkeaminen Etelä-Koreassa.

**Esimerkki 1.6157**

Vaikka inaktivoitu rokote on ollut saatavilla yli 50 vuotta, influenssavirus aiheuttaa edelleen sairastuvuutta ja kuolleisuutta maailmanlaajuisesti. Kiertävien influenssaviruskantojen jatkuva kehittyminen ja uusien kantojen ilmaantuminen heikentävät vuotuisten rokotteiden tehoa, koska ne vastaavat kiertäviä influenssakantoja. Näin ollen tarvitaan jatkuvasti uusia tehokkaita rokotteita, jotka antavat suojaa eri kantojen välillä, jotta kausi-influenssarokotteita ei tarvitse muotoilla uudelleen puolivuosittain. Rekombinantti-virusrokotteet ovat houkutteleva vaihtoehto klassisille inaktivoiduille rokotteille, koska virusvektorit mahdollistavat influenssa-antigeenien natiivin ilmentymisen, jopa virulenttien influenssavirusten antigeenien ilmentyessä vektorin yhteydessä, mikä voi parantaa immunogeenisuutta. Lisäksi vektoroitu rokote mahdollistaa usein rokotteen toimittamisen induktiivisen immuniteetin kohteisiin, kuten hengitysteihin, jolloin rokote suojaa influenssaviruksen aiheuttamalta infektiolta. Lisäksi kyky helposti manipuloida virusvektoreita uusien influenssarokotteiden tuottamiseksi voi tarjota nopeimman tien kohti universaalia rokotetta, joka suojaa kaikkia influenssaviruksia vastaan. Tässä katsauksessa käsitellään kokeellisia ihmisillä käytettäviä virusinjektorilla toteutettuja rokotteita, verrataan niitä lisensoituihin rokotteisiin ja käsitellään näiden seuraavan sukupolven influenssavirusrokotteiden lisensoinnin esteitä.

**Tulos**

Virusvektoritut influenssavirusrokotteet

**Esimerkki 1.6158**

Tartuntatautien, erityisesti sekainfektioiden aiheuttamien tautien, laboratoriodiagnostiikka on haastavaa. Rutiininomaisesti se edellyttää useiden näytteiden toimittamista erillisiin laboratorioihin. Seuraavan sukupolven sekvensoinnin (NGS) edistysaskeleet ovat antaneet mahdollisuuden kehittää kattava menetelmä tartunnanaiheuttajien tunnistamiseksi. Tässä tutkimuksessa kuvataan kohdespesifisten alukkeiden käyttöä PCR-välitteiseen monistamiseen NGS-tekniikalla, jossa kiinnostavat patogeenien genomialueet rikastetaan ja sekvensoidaan valikoivasti kliinisistä näytteistä. Tutkimuksessa suunniteltiin 198 aluketta, jotka kohdistuivat 43:een yleiseen naudan ja pienten märehtijöiden bakteeri-, sieni-, virus- ja loispatogeeniin, ja laadittiin bioinformatiikkatyökalu erityisesti kohdepatogeenien havaitsemista varten. Alukkeiden havaitseminen varmistettiin testaamalla vertailukantoja ja -isolaatteja. Menetelmä validoitiin 60 kliinisellä näytteellä (kudokset, ulosteet ja maito mukaan luettuina), jotka testattiin myös muilla rutiinidiagnostiikkatekniikoilla. Kohdennetun NGS-menetelmän havaitsemisrajat arvioitiin käyttämällä 10 edustavaa patogeeniä, jotka testattiin myös kvantitatiivisella PCR:llä (qPCR), ja NGS-menetelmä pystyi havaitsemaan organismit näytteistä, joiden qPCR:n kynnyssykliarvot (C T ) olivat 30-luvulla. Menetelmällä onnistuttiin osoittamaan useita taudinaiheuttajia kliinisistä näytteistä, mukaan lukien joitakin muita taudinaiheuttajia, jotka jäivät huomaamatta rutiinitekniikoilla, koska kyseisiä organismeja varten tarvittavia erityistestejä ei tehty. Tulokset osoittavat lähestymistavan toteutettavuuden ja osoittavat, että NGS on mahdollista sisällyttää diagnostisena välineenä kustannustehokkaasti eläinlääketieteelliseen diagnostiseen laboratorioon.

**Tulos**

Kohdistetun seuraavan sukupolven sekvensoinnin arviointi naudan taudinaiheuttajien osoittamiseksi kliinisistä näytteistä.

**Esimerkki 1.6159**

Kohdennetulla rekombinaatiolla valittiin hiiren hepatiittiviruksia (MHV) määritellylle geneettiselle taustalle, joka sisälsi MHV-JHM-piikkigeenin, joka koodasi joko kolmea heptad repeat 1 (HR1) -korvausta (Q1067H, Q1094H ja L1114R) tai pelkkää L1114R:ää. Rekombinantti-virus, joka ilmentää piikkiä kolmella substituutiolla, ei ollut fusogeeninen neutraalissa pH:ssa. Lysosomotrooppiset aineet estivät merkittävästi sen replikaatiota, ja se oli erittäin neuroattenuoitunut in vivo. Sitä vastoin rekombinantti, joka ilmentää piikkiä pelkällä L1114R:llä, välitti solujen välistä fuusiota neutraalissa pH:ssa ja replikoitui tehokkaasti lysosomotrooppisista aineista huolimatta; se aiheutti kuitenkin edelleen vain subkliinistä sairastuvuutta eikä lainkaan kuolleisuutta eläimissä. Molemmat rekombinantti-virukset olivat siis erittäin heikentyneitä ja ilmentivät virusantigeenia, joka rajoittui hajulohkoihin ja puuttui selvästi aivojen muilta alueilta 5 päivää tartunnan jälkeen. Nämä tiedot osoittavat, että JHM-piikin HR1:ssä olevat aminohappojen vaihdokset, erityisesti L1114R, vähensivät MHV:n kykyä levitä keskushermostossa. Lisäksi matalan pH:n vaatimukset fuusion ja viruksen sisäänpääsyn kannalta eivät ole erittäin heikentyneen fenotyypin edellytyksiä.

**Tulos**

Aminohappojen substituutiot hiiren koronaviruksen piikkiproteiinin heptad-toistodomeenin 1 sisällä rajoittavat viruksen antigeenin leviämistä keskushermostossa.

**Esimerkki 1.6160**

In vitro -metaboliittien ja lääkkeiden havaitseminen perustuu suunniteltuihin materiaaleihin perustuviin analyysialustoihin, joita käytetään yleisesti biolääketieteellisessä tutkimuksessa ja kliinisessä käytännössä. Metabolisten aineiden analysointi biologisista näytteistä vaatii kuitenkin työlästä näytteen valmistelua näytteen monimutkaisuuden ja alhaisen molekyylien runsauden vuoksi. Toinen haaste on diagnostisten välineiden rakentaminen. Tässä kehitimme alustan, jossa käytetään hopean nanokuorta. Syntetisoimme SiO 2 @Ag:tä, jonka kuorirakenteet ovat säädettävissä, monikiertoisilla hopeapeilireaktioilla. Optimoidut nanokuoret saavuttivat suoran laserdesorptio-/ionisaatiomassaspektrometrian 0,5 μL:n bio-nesteissä. Sovelsimme näitä nanokuoria sairauksien diagnosointiin ja terapeuttiseen arviointiin. Tunnistimme potilaat, joilla oli leikkauksen jälkeinen aivoinfektio, päivittäisen seurannan ja aivo-selkäydinnesteen glukoosin kvantifioinnin avulla. Mittasimme lääkkeiden jakautumista veri- ja aivo-selkäydinnestejärjestelmissä ja validoimme veri-aivo/selkäydinneste-esteiden toiminnan farmakokinetiikan kannalta. Työmme valottaa materiaalien suunnittelua edistyksellistä aineenvaihdunta-analyysia ja täsmädiagnostiikkaa varten.

**Tulos**

Plasmoniset hopean nanokuoret lääkkeiden ja metaboliittien havaitsemiseksi

**Esimerkki 1.6161**

Blueprint-priorisointimenetelmän kolme osatekijää 1. Vuosittainen tarkastelu: - Sopivan asiantuntijaryhmän koolle kutsuminen (priorisointikomitea, taulukko), joka kattaa: 1) vakavien taudinaiheuttajien mikrobiologia, mukaan lukien virologia, bakteriologia ja mykologia, 2) vakavien infektioiden kliininen hoito, 3) epidemiologia, erityisesti terveydenhuollon hätätilanteissa, 4) kansanterveyspolitiikka, mukaan lukien hätätilanteisiin reagoiminen, 5) eläinten terveys, mukaan lukien eläinlääkärit ja zoonoosien asiantuntijat sekä kotieläimistä että luonnonvaraisista eläimistä peräisin olevista taudeista, 6) biologisiin aseisiin perehtyneitä puolustus- tai turvallisuussektorin asiantuntijoita ja 7) muita asiantuntijoita, mukaan lukien antropologit, bioetiikan asiantuntijat ja muut asiaankuuluvat sosiaalitieteet. - Määritellään pitkä luettelo taudeista, jotka syötetään vuosittaiseen tarkasteluprosessiin. - Pitkän luettelon lajittelu lyhyemmäksi luetteloksi yksityiskohtaisempaa analyysia varten. - Analyysin tekeminen analyyttisen hierarkiaprosessin (AHP) / monikriteerisen päätösanalyysin (MCDA) menetelmän ja Delphi-prosessin avulla. - Arvioinnin tuloksista tiedottaminen. \*EURO: Euroopan alue, PAHO: Amerikan alue, SAERO: Kaakkois-Aasian alue, AFRO: Afrikan alue, WIPRO: Länsi-Tyynenmeren alue. Yksityiskohtaiset maajäsenet: http://www.who.int/about/regions/en. Parhaiden käytäntöjen mukaisesti menetelmien kehittämiseen ja vuosittaisen tarkastelun toteuttamiseen käytettiin erillisiä prosesseja (1-5). Brookes et al. 2015 mukaan näiden prosessien erottaminen toisistaan parantaa avoimuutta "erottamalla selkeästi päätöksentekijöiden subjektiiviset mielipiteet kriteerien arvosta yksittäisten taudinaiheuttajien mittauksista sekä vähentämällä mahdollisuutta kognitiiviseen harhaan, joka voi syntyä, kun taudinaiheuttajia arvioidaan suoraan" (5). Luettelon vuosittaisen päivittämisen lisäksi itse menetelmiä tarkistetaan kahden vuoden välein. Menetelmien tarkistamiseen kuuluu: sopivien asiantuntijoiden ryhmän kutsuminen koolle, priorisointikriteerien ja alakriteerien tarkastelu ja tarkistaminen sekä kriteereihin sovellettavien painotusten päivittäminen. Laajempaan priorisointiprosessiin kuuluu myös päätöspuu, jonka avulla voidaan tarkastella tuntematonta tautia tai tunnettua tautia, jolla on epätavallisia ominaisuuksia. Päätöksentekovälineen tarkoituksena on opastaa käyttäjiä seuraavissa vaiheissa: käytettävissä olevien tietojen tarkastelu, määrittäminen, ja

**Tulos**

Maailman terveysjärjestön menetelmä tutkimus- ja kehitystyötä vaativien uusien tartuntatautien priorisoimiseksi.

**Esimerkki 1.6162**

Taustaa: Apikaalisen kalvon antigeeni 1 (AMA1) on yksi parhaiten tutkituista verivaiheen malariarokotekandidaateista. Kun AMA1-rokotetta testattiin malariaa naiivissa populaatiossa, se indusoi funktionaalisesti aktiivisia vasta-aineita kasvunestomäärityksellä (GIA) arvioituna. Sama rokote ei kuitenkaan saanut aikaan suurempaa kasvua estävää aktiivisuutta aikuisilla, jotka asuivat malaria- endeemisellä alueella. Rokotus indusoi toiminnallisesti aktiivisia vasta-aineita malarialle altistuneilla lapsilla, joiden GIA-arvo oli lähtötilanteessa alle 20 prosenttia, mutta ei lapsilla, joiden lähtötilanteen inhibitio oli tätä tasoa suurempi. Menetelmät: Kokonais-IgG:t puhdistettiin lapsikokeesta kerätyistä plasmoista ennen ja jälkeen immunisoinnin, ja kokonais-IgG:istä tehtiin poolit. Toinen joukko kokonais-IgG:tä puhdistettiin AMA1:llä immunisoiduilta yhdysvaltalaisilta aikuisilta (US-total IgG). Näistä kokonais-IgG:istä puhdistettiin affiniteettipuhdistuksella AMA1-spesifisiä ja muita kuin AMA1-IgG:itä, ja näiden IgG:iden toiminnallinen aktiivisuus arvioitiin GIA:lla. Kilpaileva ELISA suoritettiin USA:n kokonais-IgG:llä ja malarialle altistuneilta lapsilta saaduilla ei-AMA1-IgG:llä. Tulokset: AMA1-spesifiset IgG:t malarialle altistuneilta lapsilta ja yhdysvaltalaisilta rokotetuilta osoittivat samanlaista kasvua estävää aktiivisuutta samoilla pitoisuuksilla. Sekoitettuna yhdysvaltalaiseen kokonais-IgG:hen lapsilta saadut ei-AMA1-IgG:t osoittivat häiritsevää vaikutusta GIA:ssa. Mielenkiintoista oli, että interferenssivaikutus oli suurempi korkeammista titteripooleista peräisin olevien muiden kuin AMA1-IgG:iden kanssa. Muut kuin AMA1 IgG:t eivät kilpailleet anti-AMA1-vasta-aineen kanssa U.S.-total IgG:ssä kilpailussa ELISA:ssa. Päätelmät: Malarian endeemisellä alueella asuvilla lapsilla on IgG:tä, jotka häiritsevät anti-AMA1-vasta-aineen biologista aktiivisuutta GIA:n perusteella. Vaikka häiriön mekanismia ei ole tässä tutkimuksessa selvitetty, nämä tulokset viittaavat siihen, että se ei johdu suorasta kilpailusta muiden kuin AMA1-IgG:n ja AMA1-proteiinin välillä. Tämä tutkimus osoittaa, että luonnollisen altistumisen aiheuttamat malarian vastaiset IgG:t voivat häiritä AMA1-pohjaisen rokotteen aiheuttaman vasta-aineen biologista vaikutusta kohdeväestössä.

**Tulos**

Malilaislapsista peräisin olevat ei-apikaalisen membraaniantigeenin 1 (AMA1) IgG:t häiritsevät AMA1 IgG:iden toiminnallista aktiivisuutta kasvunestomäärityksellä arvioituna.

**Esimerkki 1.6163**

Taustaa Influenssa ja muut hengitystieinfektiot aiheuttavat talvella liikaa sairastavuutta lapsilla. Tässä tutkimuksessa arvioitiin influenssan kaltaisen sairauden taloudellisia vaikutuksia lapsiperheisiin, joissa lapset käyvät päivähoidossa, yhteiskunnallisesta näkökulmasta. Menetelmät Teimme prospektiivisen kohorttitutkimuksen 90 päiväkodissa ja yhdellä yleislääkärin klinikalla Sydneyssä, Australiassa, vuonna 2010. Mukaan otettiin terveitä lapsia, jotka olivat iältään ≥6 kuukautta ja <3 vuotta. ILI:n (kuume ≥37Á8 °C tai vanhempien ilmoittama kuume ja ≥1 hengitystieoire) taloudelliset vaikutukset kerättiin 2 ja 4 viikkoa ILI:n puhkeamisen jälkeen puhelinhaastattelun avulla. Vanhempien keräämät hengitystietutkimusnäytteet testattiin hengitystievirusten varalta käyttämällä reaaliaikaista PCR:ää (RT-PCR). Terveydenhuoltokäynteihin, lääkkeiden käyttöön, hoitajan menetettyyn aikaan (työ tai vapaa-aika) ja kotihoitoon ja/tai lasten lisähoitoon liittyvät kustannukset kerättiin. Influenssan kaltaisen sairauden kustannukset kuvattiin ja analysoitiin Tobit-mallin avulla. Nollapoisson-regressiota käytettiin vertaamaan terveydenhuoltokäyntien lukumäärää kunkin ILI:n osalta. Tutkimukseen osallistuneista ja analysoiduista 381 lapsesta 105 sai 124 ILI:tä. Näytteitä oli saatavilla 117 ILI:stä: viisi oli positiivisia RT-PCR:n avulla A(H1N1)pdm09:lle, 39 adenovirukselle, 39 rinovirukselle, 15 Please cite this paper as: Yin et al. (2013) Estimates and determinants of economic impacts from influenza-like illnesses caused by respiratory viruses in Australian children attending childcare: a cohort study. Influenza and Other Respiratory Viruses 7(6), 1103-1112.

**Tulos**

Lasten päivähoidossa olevien australialaislasten influenssan kaltaisten, hengitystievirusten aiheuttamien sairauksien taloudellisten vaikutusten arviot ja niihin vaikuttavat tekijät: kohorttitutkimus.

**Esimerkki 1.6164**

24-vuotias afroamerikkalainen mies sairasti huonovointisuutta ja alaselkäkipua, ja hänellä todettiin akuutti vakava rabdomyolyysi, jota seurasi akuutti hemolyysi. Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutosta epäiltiin, koska perifeerisessä näytteessä esiintyi rakkulasoluja, ja se vahvistettiin matalalla entsyymiaktiivisuudella tehdyllä määrityksellä. Potilaamme kertoi pelanneensa jalkapalloa ja sairastaneensa ylähengitystieinfektion oireita ennen sairauden ilmenemistä. Laajat infektio- ja toksikologiset tutkimukset olivat negatiivisia, mutta useat tulehdusproteiinit olivat selvästi koholla. Oletimme, että suuri tulehdustaakka johti lisääntyneeseen reaktiivisten happiradikaalien taakkaan, joka ylikuormitti lihasten ja erytrosyyttien pelkistystehon. Vakava rabdomyolyysi G6PD-puutoksessa ei ole yleinen oire, koska luurankolihakset ovat punasoluihin verrattuna vastustuskykyisempiä hapettumisvaurioille. Meidän tapauksemme täydentää niitä harvoja raportteja, joissa on raportoitu myolyysistä G6PD-puutoksen yhteydessä.

**Tulos**

Uusi diagnoosi G6PD-puutoksesta, joka ilmenee vaikeana rabdomyolyysinä.

**Esimerkki 1.6165**

Suu- ja sorkkatauti on erittäin tarttuva sorkkaeläinten tauti, joka voi aiheuttaa vakavia taloudellisia menetyksiä. Interferonin indusoimat transmembraaniproteiinit (IFITM-proteiinit) muodostavat virusten rajoitustekijöiden perheen, joka voi estää useiden virustyyppien replikaation. Aiempi tutkimuksemme osoitti, että sian IFITM3:n (sIFITM3) yliekspressio esti suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) replikaation BHK-21-soluissa ja hiirissä. Tässä tutkimuksessa sIFITM3-transgeeniset (TG) siat tuotettiin käsin kloonaamalla. Tulokset osoittivat, että sIFITM3:n ilmentymä oli erittäin korkea monissa sIFITM3-TG-sikojen elimissä verrattuna villityypin sikoihin. Kun virulentti suu- ja sorkkatautiviruskanta (O/ES/2001) inokuloitiin lihakseen, sIFITM3-TG-siat osoittivat hieman suurempaa herkkyyttä suu- ja sorkkatautivirustartunnalle kuin villityypin siat. Molemmissa ryhmissä esiintyi vertailukelpoisia kliinisiä oireita koko 14 päivän seurantajakson ajan. Systeemisen sIFITM3-ekspression indusointi ei siis suojaa sikoja FMDV-infektiolta. Näiden havaintojen perusteella ehdotamme, että interferonien ja rokotteiden yhdistelmää käytetään suu- ja sorkkatautitartuntojen ja niitä seuraavien suu- ja sorkkatautiepidemioiden torjumiseksi.

**Tulos**

Systeemisen IFITM3-ilmentymisen indusointi ei hillitse tehokkaasti suu- ja sorkkatautiviruksen aiheuttamaa infektiota siirtogeenisissä sioissa.

**Esimerkki 1.6166**

Polysakkaridikapseloidut sienet ovat tärkein tautien lähde immuunipuutteisilla isännillä, kuten ihmisen immuunikatoviruksen saaneilla tai neutropeniapotilailla. Tällä hetkellä saatavilla olevat polysakkaridi-proteiinikonjugaattirokotteet ovat pääasiassa T-soluista riippuvaisia ja yleensä tehottomia heikentyneessä immuunijärjestelmässä. Tässä tutkimuksessa laminariini, hyvin karakterisoitu ␤-1,3-glukaani, konjugoitiin prokaryoottisesti ekspressoidun kalretikuliinin rekombinanttifragmentin (aminohapot [aa] 39-272) kanssa (rCRT/39-272), jolla on poikkeuksellisen voimakas immunogeenisuus ja adjuvanttisuus koe-eläimissä. Tuloksena saatu konjugaatti varaa rCRT/39 -272:n immunostimuloivan vaikutuksen hiirten naiiveihin B-soluihin, ja se kykenee saamaan aikaan anti-␤glukaani-IgG (enimmäkseen IgG1) -vasteet BALB/c-hiirissä mutta myös atyymisissä nude-hiirissä. Laminariini-CRT:n aiheuttamat hiiren vasta-aineet (Abs) pystyvät sitoutumaan Candida albicansiin ja estämään sen kasvua in vitro. Lisäksi rokottaminen laminariini-CRT:llä suojaa hiiriä osittain tappavalta C. albicans -haasteelta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että rCRT/39 -272:ta voitaisiin käyttää ihanteellisena kantaja- tai adjuvanttina hiilihydraattirokotteissa, joilla pyritään indusoimaan tai tehostamaan IgG-vasteita sieni-infektioita vastaan immuunipuutteisilla isännillä.

**Tulos**

Rekombinanttisen kalretikuliinifragmentin adjuvanttius Anti-␤-glukaani IgG-vasteiden tukemisessa T-solupuutteisilla hiirillä.

**Esimerkki 1.6167**

Tartuntatautikriiseillä on huomattavia taloudellisia vaikutuksia. Makrotaloudellisissa ennusteissa otetaan kuitenkin harvoin huomioon mahdollisten pandemioiden riski. Tämä laiminlyönti vaikuttaa osaltaan siihen, että tartuntatautiriskiä aliarvioidaan jatkuvasti ja sen seurauksena tartuntatautikriiseihin varautumiseen ja niihin reagoimiseen investoidaan liian vähän. Yksi syy siihen, miksi taloustieteilijät eivät ota tartuntatautiuhkien aiheuttamaa taloudellista haavoittuvuutta huomioon arvioinneissaan, on se, että analyysin pohjaksi ei ole saatavilla helposti saatavilla olevia ja ymmärrettäviä lähtötietoja. Tässä näkemyksessä ehdotetaan lähestymistapaa, jonka avulla maailmanlaajuinen terveydenhuoltoyhteisö voi auttaa luomaan tällaisia tietoja, sekä kehystä, jonka avulla näitä tietoja voidaan käyttää yksittäisten maiden ja alueiden taloudellisen haavoittuvuuden arvioimiseksi tartuntatautikriiseille. Väitämme, että näiden riskien sisällyttäminen vaikuttaviin makrotaloudellisiin analyyseihin, kuten Kansainvälisen valuuttarahaston IV artiklan mukaisten neuvottelujen, luottoluokituslaitosten ja riskikonsultointiyritysten raportteihin, parantaisi samanaikaisesti talousriskien ennustamisen laatua ja vahvistaisi yksittäisten hallitusten ja avunantajien kannustimia tartuntatautiriskien lieventämiseen.

**Tulos**

Talouden haavoittuvuuden arviointi tartuntatautikriisien suhteen

**Esimerkki 1.6168**

Kaupungistuminen on laajalle levinnyt intensiivinen maankäyttö, joka yleensä johtaa biologisen monimuotoisuuden vähenemiseen. Kaupunkimaisemaan sopeutuvista taksoneista lepakot ovat erityisen yleisiä. Brasiliassa on yksi maailman suurimmista lepakkolajeista ja yksi maailman korkeimmista kaupungistumisasteista. Silti vain harvat tutkimukset ovat syntetisoineet lepakoiden biologiaa kaupunkiympäristöissä, erityisesti Brasiliassa. Tämän puutteen täyttämiseksi kävimme systemaattisesti läpi julkaistun tieteellisen kirjallisuuden Brasilian kaupunkialueilla esiintyvästä lepakkofaunasta. Kaupunkilepakoita koskeva tietämys on vielä alkutekijöissään ja alueellisesti heterogeenisesti jakautunut, ja se on keskittynyt enimmäkseen maan kaakkoisosaan. Koottu luettelo 84 kaupunkilajista, joista yhdeksäntoista on uusia kaupunkialueiden lajitietoja (mukaan lukien yksi uusi suku), edustaa 47 prosenttia maan rekisteröidystä lepakkolajistosta. Kolmekymmentäyksi lepakkolajia (37 %) tavattiin yksinomaan metsäalueilla. Lisäksi annamme tietoja kaupunkialueiden resursseista tekemällä yhteenvedon 38 lepakkolajin lepäilypaikoista sekä 31 kasvista, joita vähintään kaksitoista lepakkolajia käyttää. Parasitologisten näkökohtien osalta lueteltiin yksitoista zoonoottista loista, joita 27 lepakkolajia isännöi, ja käsiteltiin niiden potentiaalia tulla kansanterveydelliseksi uhaksi. Samoin tarkastelimme kaupungistumiseen liittyviä eri piirteitä, kuten vaikutuksia immuniteettiin, kehon kuntoon ja alttiuteen hankkia loisia, mahdollisina lepakoiden suojelukysymyksinä. Lopuksi määrittelimme toimintasuunnitelman Brasilian kaupunkialueilla tehtäviä lepakkotutkimuksia varten.

**Tulos**

Lepakot Brasilian kaupunkialueilla: lepakoiden pesäpaikat, ravintoresurssit ja loiset häiriintyneissä ympäristöissä.

**Esimerkki 1.6169**

Nopeasti kehittyviä taudinaiheuttajia, kuten influenssa A -virusta, vastaan tarkoitettujen tehokkaiden rokotteiden perinteinen suunnittelu ei ole onnistunut tarjoamaan laajakirjoista ja pitkäaikaista suojaa. Edullisen koko genomin sekvensointiteknologian ja tehokkaiden laskentakapasiteettien ansiosta uudet laskennalliset lähestymistavat ovat osoittaneet, että niillä voidaan helpottaa universaalin influenssarokotteen suunnittelua. Vain harvoissa tutkimuksissa on kuitenkin integroitu laskennallinen optimointi uusien rokotteiden suunnitteluun ja löytämiseen. Laskennallisen rokotesuunnittelun mahdollisuudet on ymmärrettävä, ennen kuin näitä lähestymistapoja voidaan soveltaa laajassa mittakaavassa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto joistakin lupaavista, parhaillaan kehitteillä olevista laskennallisista lähestymistavoista, joihin kuuluvat laskennallisesti optimoidut laajasti reagoivat antigeenit konsensussekvensseineen, fylogeneettiseen malliin perustuva esivanhempien sekvenssin rekonstruktio ja immunomiikka konservoitujen ristiin reagoivien T-soluepitooppien laskemiseksi. Viruksen, isännän ja ympäristön väliset vuorovaikutussuhteet määrittävät influenssapopulaation kehittyvyyden. Ehdotamme, että kun kehitetään uusia tekniikoita, jotka mahdollistavat tietolähteiden, kuten proteiinien rakennemallinnuksen, isännän vasta-ainerepertuaarin analyysin ja kehittyneen fylodynaamisen mallinnuksen, yhdistämisen, laskennalliset lähestymistavat ovat ratkaisevan tärkeitä pitkäkestoisen universaalin influenssarokotteen kehittämisessä. Kaiken kaikkiaan laskennalliset lähestymistavat ovat tehokkaita ja lupaavia välineitä sellaisen yleismaailmallisen influenssarokotteen kehittämiseksi, jolla on kestävä ja laaja suoja.

**Tulos**

Laskennalliset lähestymistavat ja haasteet universaalien influenssarokotteiden kehittämisessä

**Esimerkki 1.6170**

Tehokas viruksen vastainen immuniteetti edellyttää viruksen replikaation häiritsemistä useilla kerroksilla, jotka kohdistuvat viruksen elinkaaren eri vaiheisiin. Kuvaamme tässä uudenlaisen flaviviruksen estomekanismin, joka johtaa interferonivälitteiseen puutiaisaivotulehdusviruksen hiukkasten kokoamisen estämiseen ja johon liittyy huonosti toimivien kalvoassosioituneiden kapsidihiukkasten (C-hiukkasten) vapautuminen. Tätä mekanismia kontrolloi interferonin aiheuttaman proteiinin viperinin aktiivisuus, joka on laaja-alainen interferonin stimuloima antiviraalinen geeni. Analysoimalla viperinin interaktomia tunnistimme Golgin brefeldiini A:lle vastustuskykyisen guaniininukleotidinvaihtotekijä 1:n (GBF1) soluproteiiniksi, johon viperin kohdistuu. Viperinin aiheuttamaa antiviraalista aktiivisuutta sekä C-hiukkasten vapautumista stimuloi GBF1:n esto ja knockdown ja sitä vähensi GBF1:n kohonnut taso. Tuloksemme viittaavat siihen, että viperin kohdistuu flavivirusten virulenssiin indusoimalla tuottamattomien, ei-infektiivisten viruspartikkelien eritystä GBF1-riippuvaisen mekanismin kautta. Tämä toistaiseksi tuntematon viruksenvastainen mekanismi mahdollistaa mahdolliset terapeuttiset interventiot.

**Tulos**

Viperin kohdistuu flaviviruksen virulenssiin indusoimalla ei-tarttuvien kapsidipartikkelien kokoamista.

**Esimerkki 1.6171**

Taustaa: Mikrobi-infektioiden on todettu olevan osallisena autoimmuunisairauksien, kuten demyelinoivan multippeliskleroosin (MS-taudin), käynnistymisessä ja vakavuuden lisääntymisessä. Kuitenkin sekä akuuttien että pysyvien virusinfektioiden esiintyvyys ilman näyttöä autoimmuunioireista viittaa siihen, että tämä prosessi on hyvin hallinnassa. Näin ollen on määriteltävä tarkemmin olosuhteet, jotka edistävät tai hillitsevät itsereaktiivisia (SR) T-soluja viruksen aiheuttaman kudosvaurion jälkeen. Tässä tutkimuksessa käytettiin hiiren enkefalomyeliitin ei-kuolemaan johtavaa virusperäistä hiirimallia, johon liittyy demyelinaatiota ja invaliditeettia, mutta joka kuitenkin lopulta paranee kliinisesti, ja siinä pyrittiin seuraamaan endogeenisten myeliiniantigeenien vastaanottoa ja esittelyä sekä SR-T-solujen induktiota ja kohtaloa. Menetelmät: Myeliinispesifisten CD4-T-solujen aktivoitumista ja keskushermoston (CNS) rekrytointia analysoitiin virtaussytometrialla gliatrooppisen hiiren koronaviruksen aiheuttaman enkefalomyeliitin aikana. Myeliiniä nielevät potentiaaliset antigeenia esittelevät solut (APC) karakterisoitiin virtaussytometrialla ja niiden kyky aktivoida SR T-soluja testattiin yhteiskulttuurilla karboksifluoresceiinisukkinimidyyliesterin (CFSE) kanssa, joka oli leimattu myeliinispesifisillä CD4 T-soluilla. Endogeenisten SR T-solujen kinetiikkaa analysoitiin sekä kaulan imusolmukkeissa että keskushermostossa entsyymi-immunoSpot-menetelmällä (ELISPOT) virusinfektion jälkeen. Tiedot osoittavat, että sekä imusolmukkeissa että keskushermostossa on APC:tä, joka kykenee aktivoimaan SR T-soluja ja joka korreloi ajallisesti avoimen demyelinaation kanssa. Vaikka sekä keskushermostoon tunkeutuva myeliinipopulaatio että mikroglia nauttivat myeliiniä, vain keskushermostoon tunkeutuvat APC:t kykenivät esittämään endogeenisen myeliiniantigeenin SR T-soluille ex vivo. Lopuksi, SR T-solujen aktivoituminen endogeenisesta T-solurepertuaarista oli huomattavinta silloin, kun infektiovirus oli hallinnassa, ja se oli samansuuntainen myeliinivaurion kanssa. Vaikka SR-T-solujen kertyminen oli suurimmillaan pysyvästi infektoituneessa keskushermostossa maksimaalisen demyelinaation aikana, ne eivät olleet ensisijaisesti säilyneitä. Niiden asteittainen väheneminen jatkuvasta demyelinaatiosta huolimatta viittasi minimaaliseen uudelleenstimulaatioon ja patogeeniseen toimintaan in vivo, mikä oli yhdenmukaista autoimmuunioireiden puuttumisen kanssa. Tulokset osoittavat, että keskushermoston kudostuho voi indusoida ja rekrytoida SR T-soluja vammakohtaan ja tukea isännän suppressiivista mekanismia, joka rajoittaa autoimmuniteetin kehittymistä.

**Tulos**

Viruksen aiheuttaman demyelinaation aikana aktivoituneet itse-reaktiiviset CD4+ T-solut eivät estä kliinistä toipumista.

**Esimerkki 1.6172**

Taustaa: Nisäkkäiden angiotensiinikonvertaasientsyymillä (ACE) on keskeinen rooli verenpaineen säätelyssä. Vaikka nisäkkäisiin kuulumattomissa organismeissa on useita ACE:n kaltaisia proteiineja, nisäkkäistä on tähän mennessä tunnistettu vain yksi ACE:n homologi, ACE2. Tässä raportoidaan ACE:n kolmatta homologia, ACE3:a, koodaavan geenin tunnistamisesta ja karakterisoinnista useissa nisäkkäiden genomeissa. ACE3-geeni sijaitsee samassa kromosomissa ACE-geenin alapuolella. Ennustetun ACE3-proteiinin luonnehtimiseksi on käytetty useita sekvenssikohdistuksia ja molekyylimallinnusta. Hiirellä, rotalla, lehmällä ja koiralla ennustetussa proteiinissa on mutaatioita joissakin katalyysiin osallistuvissa kriittisissä jäännöksissä, mukaan lukien katalyyttinen Glu HEXXH-sinkkiä sitovassa motiivissa, joka on Gln, ja EST:t tai käänteistranskriptio-PCR osoittavat, että geeni ilmentyy. Ihmisillä ennustetussa ACE3-proteiinissa on ehjä HEXXH-motiivi, mutta geenissä on muita deletioita ja insertioita, eikä EST:iä ole tunnistettu. Useiden nisäkäslajien genomissa on geeni, joka koodaa uutta, yksidomeenistä ACE:n kaltaista proteiinia, ACE3:a. Hiiren, rotan, lehmän ja koiran ACE3:ssa katalyyttinen Glu on korvattu Gln:llä oletetussa sinkkiä sitovassa motiivissa, mikä viittaa siihen, että näillä lajeilla ACE3:lta puuttuu katalyyttinen aktiivisuus sinkkimetalloproteaasina. Ihmisillä ei löytynyt todisteita siitä, että ACE3-geeni ilmentyisi, ja sekvenssissä esiintyvät deletiot ja insertiot viittaavat siihen, että ACE3 on pseudogeeni.

**Tulos**

BMC Genomics Angiotensiiniä konvertoivan entsyymi-3-geenin (ACE3) tunnistaminen ja karakterisointi: nisäkkäiden ACE:n uusi homologi.

**Esimerkki 1.6173**

Biologisiin ja ekologisiin järjestelmiin liittyvien dynaamisten prosessien ja niiden hallinnan monimutkaisuus tarjoaa monia haasteita ohjausinsinöörille. Viime vuosikymmeninä dynaamisen mallintamisen ja ohjauksen soveltaminen on auttanut ymmärtämään niiden monimutkaisuutta. Samalla tällaisten monimutkaisten järjestelmien käyttäminen uusien ohjausmenetelmien testialustana on tuonut esiin niiden rajoitukset (esim. järjestelmän tunnistamisen osalta) ja toiminut siten katalysaattorina menetelmien kehittämiselle. Tässä asiakirjassa jatketaan teemaa, jossa tarkastellaan mahdollisuuksia ja saavutuksia mallintamisen ja ohjauksen soveltamisessa bio- ja ekologisilla aloilla. #

**Tulos**

Biologisen ja ekologisen monimutkaisuuden käsittely: Haasteet ja mahdollisuudet §

**Esimerkki 1.6174**

Lintujen koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) käänteisgeneettinen järjestelmä on kuvattu, jossa IBV:n (Beaudette-CK) genomia vastaava täyspitkä cDNA on lisätty rokoteviruksen genomiin kolmen vierekkäisen cDNA:n in vitro-koostamisen jälkeen [Casais, R., Thiel, V., Siddell, S.G., Cavanagh, D., Britton, P., 2001. Reverse genetics system for the avian coronavirus infectious bronchitis virus. J. Virol. 75, 12359-12369]. Menetelmää on sittemmin käytetty kimeeristä S-geeniä ilmentävän rekombinanttisen IBV:n tuottamiseen [Casais, R., Dove, B., Cavanagh, D., Britton, P., 2003. Heterologista piikkigeeniä ilmentävä rekombinantti lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus osoittaa, että piikkiproteiini on solutrooppisuuden määräävä tekijä. J. Virol. 77, 9084-9089]. Rokoteviruksen käyttäminen IBV:n genomin täyden pituuden cDNA:n vektorina tarjoaa sen edun, että IBV:n cDNA:han voidaan tehdä muutoksia homologisella rekombinaatiolla, jota käytetään usein sekvenssien lisäämiseen ja poistamiseen rokoteviruksen genomista. Kuvaamme homologisen rekombinaation käyttöä menetelmänä Beaudetten täyspitkän cDNA:n muokkaamiseksi rokoteviruksen genomissa ilman, että IBV:n cDNA:n in vitro-kokoonpanoa tarvitaan. Menetelmän toteutettavuuden osoittamiseksi vaihdoimme Beaudetten piikkigeenin ektodomeenin IBV M41:n vastaavaan alueeseen ja tuotimme kaksi kimeeristä S-proteiinia ilmentävää rekombinantti-infektiivistä bronkiittivirusta (rIBV), mikä validoi menetelmän vaihtoehtoiseksi tavaksi tuottaa rIBV:tä.

**Tulos**

Lintujen koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen rekombinanttituotanto käyttämällä transienttista dominoivaa valintaa.

**Esimerkki 1.6175**

Virusinfektioita on pidetty sydänlihassairauksien aiheuttajina useilla nisäkäslajeilla. Tässä tutkimuksessa kuvataan hypertrofista kardiomyopatiaa (HCM) ja sydänlihastulehdusta, jotka liittyvät kissan immuunikatoviruksen (FIV) aiheuttamaan infektioon viidellä 1-4-vuotiaalla kissalla. Kliinisiin oireisiin kuului hengenahdistus neljällä eläimellä, joista yhdellä oli myös levottomuutta. Yhdellä eläimellä esiintyi vain letargiaa, anoreksiaa ja oksentelua. Ruumiinavaustutkimuksessa havaittiin selvää kardiomyegaliaa, merkittävää vasemman kammion hypertrofiaa sekä sydänlihaksen ja epikardiumin kalpeutta kaikilla eläimillä. Mikroskooppinen ja immunohistokemiallinen tutkimus osoitti, että sydänlihaksessa oli T-lymfosyyttejä ja vähemmän makrofageja, neutrofiilejä ja plasmasoluja. Immunohistokemiassa (IHC) havaittiin voimakasta immunoreaktiota FIV-antigeenille lymfosyyttien sytoplasmassa ja ytimessä sekä joidenkin makrofagien sytoplasmassa. IHC ei paljastanut kissan kalikiviruksen, koronaviruksen, kissan leukemiaviruksen, kissan parvoviruksen, Chlamydia spp. tai Toxoplasma gondii -viruksen antigeenin läsnäoloa. Tulokset osoittavat FIV-infektion esiintymisen viiden sydänlihastulehdusta ja HCM:ää sairastavan kissan sydänlihaksen tulehdussoluissa.

**Tulos**

Kissan immuunikatoviruksen aiheuttama sydänlihastulehdus viidellä kissalla, joilla oli hypertrofinen kardiomyopatia ScienceDirect

**Esimerkki 1.6176**

C-hepatiittivirusinfektio (HCV-infektio) on merkittävä syy krooniseen maksasairauteen, ja siitä on tullut maailmanlaajuinen terveysuhka. HCV-rokotetta ei ole tällä hetkellä saatavilla, ja viruslääkehoitoon liittyy haittavaikutuksia. Lisäksi maksansiirron jälkeen uusiutuvaan C-hepatiittiin ei ole olemassa ehkäisevää hoitoa. NS3-seriiniproteaasi on välttämätön HCV:n lisääntymiselle, ja se on ensisijainen kohde HCV:n vastaisten hoitojen kehittämiselle. Kuvasimme hiljattain HCV-infektoituneiden solujen hävittämiseen tarkoitetun terapeuttisen lähestymistavan, joka perustuu kahden NS3-proteaasin aktivoituvan rekombinantti-toksiinin, joita kutsuimme "zymoksiineiksi", proteiinilähetykseen. Nämä toksiinit inaktivoitiin fuusioimalla ne rationaalisesti suunniteltuihin inhiboiviin peptideihin NS3:n pilkkoutuvien linkkereiden avulla. Kun ne on toimitettu soluihin, joissa on NS3-proteaasia, inhiboiva peptidi poistuu, jolloin sytotoksinen aktiivisuus aktivoituu uudelleen. Kuvaamillamme zymoksiineilla oli kaksi rajoitusta: niiden aktivoiminen vaati suuria proteaasimääriä, ja niiden perusaktiivisuus aktivoimattomassa muodossa oli kapea, mikä johti kapeaan potentiaaliseen terapeuttiseen ikkunaan. Tässä esittelemme ratkaisun, jolla voitettiin ''ensimmäisen sukupolven zymoksiinien'' suurimmat rajoitukset muuntamalla MazF-ribonukleaasi, E. coli -kromosomaalisen MazEF-toksiini-antitoksiinijärjestelmän myrkyllinen komponentti, NS3-aktivoiduksi zymoksiiniksi, joka tuodaan soluihin geeninsiirron avulla. Rakensimme ekspressiokasetin, joka koodaa yhtä polypeptidiä, joka sisältää sekä toksiinin että sen voimakkaan luonnollisen vastalääkkeen, MazE:n, fragmentin, joka on yhdistetty NS3:n kautta hajoavalla linkkerillä. Vaikka ribonukleaasi on kovalenttisesti yhdistetty inhibiittoriinsa, se on hyvin siedetty, kun se ilmentyy naiiveissa, terveissä soluissa. Sitä vastoin proteolyysin aktivointi, jonka indusoivat jopa alhaiset NS3-pitoisuudet, johtaa NS3:a ilmentävien mallisolujen ja HCV-infektoituneiden solujen hävittämiseen. Symoksiineista voi siten tulla arvokas väline solunsisäisiä proteaaseja ilmentävien solunsisäisten patogeenien infektoimien solujen hävittämisessä.

**Tulos**

C-hepatiittiviruksen infektoimien solujen poistaminen zymogenoidun bakteeritoksiinin avulla

**Esimerkki 1.6177**

Miten tätä artikkelia siteerataan: Fakhry HM (2015) Validation of γ-radiation and ultraviolet as a new inactivators for foot and mouth disease virus in comparison with the traditional methods, Veterinary World 8(9): Mahdi SE, Hassanian AI, El-Din WMG, Ibrahim EE, Fakhry HM: 1088-1098. Tavoite: Tässä työssä käsitellään suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) serotyyppien O/Pan Asia, A/Iran05 ja SAT-2/2012 inaktivoimiseksi käytettäviä eri menetelmiä lämmön, gammasäteilyn ja ultraviolettisäteilyn (UV) avulla verrattuna perinteisiin menetelmiin ja niiden vaikutuksia virusten antigeenisyyteen inaktivoitujen rokotteiden valmistusta varten. FMDV-tyyppejä O/pan Asia, A/Iran05 ja SAT-2/2012 lisättiin vauvahamsterin munuaisessa 21 (BHK21) ja titrattiin, minkä jälkeen ne jaettiin viiteen osaan; ensimmäinen osa inaktivoitiin lämmöllä, toinen osa inaktivoitiin gammasäteilyllä, kolmas osa inaktivoitiin UV-valolla, neljäs osa inaktivoitiin binaarisella etyyliamiinilla ja viimeinen osa inaktivoitiin binaarisen etyyliamiinin ja formaldehydin yhdistelmällä (BEI+FA). Arvioidaan inaktivointimenetelmä BHK21:een inokuloimalla, imettäviin vauvahiiriin inokuloimalla ja komplementin sitomiskokeella, minkä jälkeen formuloidaan rokote käyttäen eri inaktivointimenetelmiä ja sovelletaan laadunvalvontatestejä kunkin formuloidun rokotteen arvioimiseksi. Lämmön, gammasäteilyn ja UV-säteilyn vaikutus suu- ja sorkkatautiviruksen "O/pan Asia, A/Iran05 ja SAT-2/2012" replikaatiokykyyn määritettiin BHK-solulinjan läpikäynnin avulla. Kukin yhdeksästä viruksen alikvootista, joiden titteri oli 10 8 TCID 50 (3 kutakin kantaa), altistettiin 37, 57 ja 77 °C:lle 15, 30 ja 45 minuutin ajan. Vastaavasti toiset 15 alivoottia (5 kutakin kantaa kohti), jotka sisälsivät 1 mm syvyydessä altistettuja näytteitä petrimaljassa, altistettiin UV-valolle (252,7 nm:n aallonpituus: yhden jalan etäisyys) 15, 30, 45, 60 ja 65 minuutin ajan. Eri gammasäteilyannoksia (10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ja 60 KGy) annettiin annosnopeudella 0,551 Gy/s kullekin kannalle ja toistettiin 6 kertaa kunkin annoksen osalta. FMDV (O/pan Asia, A/Iran05 ja SAT-2/2012) inaktivoitiin, kun ne altistettiin lämmölle ≥57 °C:ssa 15 minuutin ajan. FMDV:n (O/pan Asia ja SAT-2) UV-inaktivaatio saatiin aikaan 60 minuutissa ja 65 minuutissa tyypin A/Iran05 osalta. Ihanteellinen annos FMDV:n (O/pan Asia, A/Iran05 ja SAT-2/2012) inaktivoimiseksi gammasäteilyllä oli 55-60 ja 45 kGy. FMDV:n inaktivointi binäärisäteilyn avulla kesti 20, 24 ja 16 tuntia O/pan Asia-, A/Iran05- ja SAT-2/2012-yksiköissä, kun taas inaktivointi (BEI+FA) määritettiin 18, 19 ja 11 tunnin kuluttua O/pan-Asia-, A/Iran05- ja SAT-2/2012-yksiköissä. Kontrolliviruksen antigeenisyys ennen inaktivointia oli 1/32, se ei muuttunut inaktivoinnin jälkeen gammasäteilyn ja (BEI+FA) tapauksessa ja laski hieman 1/16:een binäärisen inaktivoinnin tapauksessa ja vastaavasti 1/2:een ja 1/4:ään lämpö- ja UV-inaktivoinnin tapauksessa. Immuunivaste, jonka inaktivoidut suu- ja sorkkatautirokotteet saivat aikaan gammasäteilyn ja (BEI+FA) avulla, kesti 9 kuukautta rokotuksen jälkeen, kun taas binäärinen rokote kesti vain 8 kuukautta rokotuksen jälkeen, mutta lämpö- ja UV-inaktivoidut rokotteet eivät olleet tehokkaita. Päätelmät: Gammasäteilyä voidaan pitää hyvänä uutena inaktivoijana, joka saa aikaan samat tulokset kuin formaldehydillä (BEI+FA) inaktivoitu rokote.

**Tulos**

γ-säteilyn ja ultraviolettisäteilyn validointi suu- ja sorkkatautiviruksen uusina inaktivaattoreina verrattuna perinteisiin menetelmiin.

**Esimerkki 1.6178**

Koiran hengitysteiden koronavirus (CRCoV) on ryhmän II koronavirus, joka tunnistettiin ensimmäisen kerran koirien keuhkonäytteistä, joilla oli koirien tarttuva hengitystiesairaus (CIRD) Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuonna 2003. Raportoimme ensimmäistä kertaa CRCoV:n tunnistamisesta Italiassa sekä serologisista todisteista, joiden mukaan virus on levinnyt italialaisessa koirapopulaatiossa vuodesta 2005 lähtien. Serologiset tutkimukset 216 koiran seerumista ELISA-testillä, jossa käytettiin antigeeninä tiukasti sukua olevaa naudan koronavirusta (BCoV), osoittivat, että CRCoV:n seroprevalenssi oli 32,06 prosenttia viimeisten kahden vuoden aikana. CRCoV:n S-geeniin kohdistuva RT-PCR suoritettiin 109:stä keuhkonäytteestä, jotka oli kerätty diagnostisia tutkimuksia varten toimitetuista koirien ruhoista. Positiiviset tulokset saatiin sellaisen Apulian alueelta peräisin olevan koiran keuhkoista, jolla oli samanaikainen tartunta koiran parvovirus tyypin 2 kanssa. RT-PCR:llä monistetun S-geenifragmentin (595 bp) sekvenssianalyysi osoitti, että se on samankaltainen ryhmän II koronavirusten kanssa, ja suurin nukleotidi-identiteetti (98 %) oli ainoan tällä hetkellä GenBank-tietokannassa olevan CRCoV-kannan (kanta T101) kanssa. Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että CRCoV:tä esiintyy myös Manner-Euroopassa, vaikka lisätutkimuksia tarvitaankin viruksen todellisen patogeenisen potentiaalin määrittämiseksi. #

**Tulos**

Serologiset ja molekyylitason todisteet siitä, että koirien hengitysteiden koronavirusta esiintyy Italiassa.

**Esimerkki 1.6179**

Vuonna 2003 tunnistettu vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronavirus (CoV) on tartuttanut maailmanlaajuisesti ∼8000 ihmistä, joista lähes 10 prosenttia on kuollut. SARS CoV:n tartunta kohdesoluihin välittyy viruksen Spike (S) -proteiinin (1255 aminohappoa) ja sen solureseptorin, angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n (ACE2), vuorovaikutuksen kautta. SARS CoV:n reseptoria sitovalla domeenilla (S-proteiinin aminohapot N318-T509) on reuna-alueellaan laajennettu uloke, joka koskettaa ACE2:ta ja jota kutsutaan reseptoria sitovaksi motiiviksi (RBM, aminohapot S432-T486). Lisäksi RBM on tärkeä antigeeninen determinantti, joka voi saada aikaan neutraloivien vasta-aineiden tuotannon. RBM:n rooli on siis kaksitoiminnallinen bioaktiivinen pinta, mikä voidaan osoittaa vasta-aineilla, kuten neutraloivalla ihmisen anti-SARS-monoklonaalisella vasta-aineella (mAb) 80R, joka kohdistuu RBM:ään ja kilpailee ACE2-reseptorin kanssa sitoutumisesta. Tässä tutkimuksessa käytämme faaginäytön peptidikirjastoja toimivan RBM:n rekonstruoimiseksi. Tämä saavutetaan luomalla laaja kokoelma RBM-peptidiehdokkaita, joilla on erilaisia konformaatioita. Seulomalla tällaisia "Conformer-kirjastoja" vastaavien ligandien kanssa on tuotettu lyhyitä RBM-konstruktioita (noin 40 aminohappoa), jotka voivat sitoa sekä ACE2-reseptoria että neutraloivaa mAb 80R:ää.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen reseptoria sitovan motiivin rekonstruointi

**Esimerkki 1.6180**

Säilytysolosuhteiden vaikutusten arvioimiseksi kokonaisproteiini- (TP) ja globuliinifraktioihin tuoreissa pakastetuissa naudan plasmayksiköissä, jotka on valmistettu ja säilytetty verensiirtoa varten, TP- ja globuliinifraktioita arvioitiin tuoreessa plasmassa ja 1 kuukauden sekä 6 ja 12 kuukauden kuluttua veren keräämisestä plasmassa, jota säilytettiin -20 ∘ C:ssa. Merkittäviä eroja pitoisuuksissa havaittiin kokonaisproteiinipitoisuuden mediaanissa ( = 0.0336), 0 kuukauden ja 1 kuukauden ( = 0,0108), 0 ja 6 kuukauden ( = 0,0023) sekä 0 ja 12 kuukauden ( = 0,0027) välillä, albumiinin keskipitoisuudessa (g/dl) ( = 0,0394), 0 kuukauden ja 1 kuukauden ( = 0.0131), 0 ja 6 kuukauden ( = 0,0035) sekä 0 ja 12 kuukauden ( = 0,0038) välillä, ja beeta-2-fraktiossa ( = 0,0401), 0 ja 6 kuukauden ( = 0,0401) sekä 0 ja 12 kuukauden ( = 0,0230) välillä. Tämä tutkimus osoittaa, että naudan pakasteplasman gammaglobuliinin kokonaispitoisuus pysyy vakaana 12 kuukauden ajan -20 ∘ C:ssa. Kokonaisproteiinin, ALB:n ja beeta-2 -fraktion pitoisuudet (g/dl) eroavat merkittävästi esivarastointiin verrattuna. Tässä tutkimuksessa on osoitettu IgG-proteiinifraktion pysyvyys naudan tuoreessa pakasteplasmassa, joka on kerätty verensiirtoa varten; näin ollen naudan tuore pakasteplasma näyttää soveltuvan vasikoiden hypogammaglobulinemian (passiivisen siirron epäonnistuminen) hoitoon, kun sitä säilytetään 12 kuukautta -20 ∘ C:ssa.

**Tulos**

Säilytysajan vaikutus kokonaisproteiini- ja globuliinipitoisuuksiin naudan tuoreessa pakastetussa plasmassa, joka on saatu verensiirtoa varten.

**Esimerkki 1.6181**

Vuoden 2019 uusi koronavirus (2019-nCoV) on virus, joka on tunnistettu Kiinan Wuhanissa ensimmäisen kerran havaitun keuhkokuume-epidemian aiheuttajaksi. Tutkimukset tämän viruksen tarttuvuudesta, vakavuudesta ja muista siihen liittyvistä ominaisuuksista ovat käynnissä. Tällä hetkellä ei ole olemassa rokotetta tai terapeuttista vasta-ainetta infektion estämiseksi, ja tarvitaan enemmän aikaa tehokkaan immuunistrategian kehittämiseksi taudinaiheuttajaa vastaan. Sitä vastoin viruksen replikaatioon ja lisääntymiseen osallistuvaan keskeiseen proteaasiin kohdistuvat spesifiset inhibiittorit ovat tehokkain keino lievittää epidemiaa. SARS-CoV:n pääproteaasi on välttämätön viruksen elinkaaren kannalta, ja se on 96,1-prosenttisesti samanlainen kuin 2019-nCoV:n pääproteaasi, ja sitä pidetään houkuttelevana lääkekehityksen kohteena. Tässä tutkimuksessa olemme tunnistaneet 4 pientä molekyylilääkettä, joilla on korkea sitoutumiskyky SARS-CoV-pääproteaasin kanssa korkean läpimenon seulonnalla, joka perustuu 8000 kliiniseen lääkekirjastoon, kaikkia näitä lääkkeitä on käytetty laajalti kliinisissä sovelluksissa taatulla turvallisuudella, jotka voivat toimia lupaavina ehdokkaina 2019-nCoV-infektion hoitoon.

**Tulos**

Terapeuttiset lääkkeet, jotka kohdistuvat 2019-nCoV-pääproteaasiin korkean läpimitan seulonnalla

**Esimerkki 1.6182**

Oligonukleotidiryhmä (mikrosarja), joka sisältää 13 000 elementtiä, jotka edustavat valittuja hepatiitti A -viruskantoja (HAV), ihmisen coxsackievirus A:ta ja B:tä (CVA ja CVB), noroviruksen (NV) genoryhmiä I ja II sekä ihmisen rotaviruksen (RV) geenisegmenttejä 3,4,10 ja 11, suunniteltiin laatoitusperiaatteella. Kukin oligonukleotidi oli 29 emäksen pituinen, ja se alkoi jokaisen sekvenssin joka viidennestä emäksestä, jolloin kahdessa peräkkäisessä oligonukleotidissa oli 24 emäksen päällekkäisyys. Joukon soveltuvuutta virusten tunnistamiseen tutkittiin käyttämällä useiden HAV- ja CV-kantojen PCR-monistettuja tuotteita. Biotiinilla leimatut PCR-tuotteet hybridisoitiin arrayyn, ja biotiini havaittiin lyhyellä reaktiolla Cy3-merkityn streptavidiinin kanssa, array skannattiin laserilla ja hybridisaatiotiedot piirrettiin fluoresenssin intensiteettinä kunkin arrayyn sisältyvän oligonukleotidin suhteen. Kaikkien tiettyä viruskantaa edustavien koettimien yhteenlasketut signaalin voimakkuudet laskettiin ja piirrettiin suhteessa kaikkiin viruskantoihin, jotka tunnistettiin matriisin lineaarisessa esityksessä. Signaalin kokonaisintensiteetin profiilin avulla tunnistettiin kanta, joka todennäköisimmin on edustettuna monistetussa cDNA-kohteessa. HAV:llä ja CV:llä saadut tulokset osoittivat, että näin luotua hybridisaatioprofiilia voidaan käyttää läheisesti sukua olevien viruskantojen tunnistamiseen. Tämä on merkittävä parannus verrattuna nykyisiin virusten tunnistamismenetelmiin, joissa käytetään PCR-monistusta ja amplikonien sekvensointia.

**Tulos**

Mikrosirupohjainen lähestymistapa yleisten elintarvikevirusten tunnistamiseen.

**Esimerkki 1.6183**

SARSin leviämisen torjumiseksi toteutettavien kansanterveystoimenpiteiden on perustuttava biolääketieteelliseen tietämykseen sekä taudin yhteiskuntatieteellisten näkökohtien ymmärtämiseen. Käyttämällä Singaporea tapaustutkimuksena tutkimme, miten valtio rakentaa taudin ja toteuttaa toimenpiteitä, joilla pyritään luomaan saarta ympäröivä puolustuskehä ja valvomaan ja estämään sen leviämistä. Vaikka tukea on, jotkut singaporelaiset ovat myös närkästyneitä, ja he valittavat, että heidän oikeuttaan yksityisyyteen on loukattu ja että valvontaa on saattanut olla liikaa. Syrjäytyminen ja syrjintä eivät ole vaikuttaneet ainoastaan paikalliseen väestöön, vaan tässä avoimessa taloudessa, joka pyrkii saavuttamaan globaalin kaupungin aseman, myös yritykset, matkailu, ulkomaiset lahjakkuudet, ulkomaiset sopimustyöläiset ja Singaporessa opiskelevat ulkomaalaiset opiskelijat ovat kärsineet kielteisesti. Vaikka WHO on ylistänyt Singaporea ja käyttänyt sitä esimerkkinä nopeasta ja tehokkaasta toiminnasta, tartuntatautien hallintaan sovellettavassa kokonaisvaltaisessa lähestymistavassa on otettava huomioon pelkkään lääketieteelliseen tietämykseen perustuvien strategioiden sosiaaliset vaikutukset, koska ne vaikuttavat ihmisten sosiaaliseen elämään ja siihen, miten ihmiset ovat vuorovaikutuksessa keskenään stressaavissa olosuhteissa.

**Tulos**

SARS Singaporessa: valvontastrategiat globalisoituvassa kaupungissa

**Esimerkki 1.6184**

RNA-virusten replikaation aikana on mahdollista saada aikaan mutaatioita, jotka vaikuttavat virulenssiin tai patogeneesiin. Elävien, heikennettyjen rokotteiden osalta tämä vaikuttaa stabiilisuuteen, sillä replikaatio voi johtaa mutaatioihin, jotka joko palauttavat villityyppisen fenotyypin reversion kautta tai kompensoivat heikentäviä mutaatioita lisäämällä virulenssia (pseudoreversio). Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että RNA-viruksen mutaationopeuden muuttaminen on tehokas vaimennusväline. Rokotteen vaimentamista lisäävien matalan mutaatiotiheyden mutaatioiden turvallisuuden validoimiseksi testattiin useita RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) mutaatioita elävästi vaimennetussa venezuelalaisessa hevosenkefaliittiviruksen rokotekannassa TC-83. Seuraavan sukupolven sekvensointi mutageenien läsnä ollessa paljasti, että kolme RdRp:n mutaatiota sisältävällä mutantilla, TC-83 3x, replikaatiouskollisuus oli heikentynyt, kun taas toisella mutantilla, TC-83 4x, replikaatiouskollisuus ei muuttunut, mutta sillä oli monia samoja fenotyyppisiä ominaisuuksia kuin TC-83 3x:lla. Molemmat mutantit osoittivat lisääntynyttä, vaikkakin epäjohdonmukaista vaimenemista pikkuhiirimallissa sekä lisääntynyttä immunogeenisuutta ja täydellistä suojaa aikuisen hiirimallin tappavaa haastetta vastaan verrattuna TC-83:n emomalliin. Erittäin sallivassa mallissa tapahtuneen sarjapassageerauksen aikana mutanttien virulenssi lisääntyi, mutta ne pysyivät vähemmän virulenttisina kuin TC-83-alkuperäisversio. Nämä tulokset viittaavat siihen, että matalan uskottavuuden mutaatioiden sisällyttäminen RNA-virusten elävä-immunisoitujen rokotteiden RdRp:hen voi lisätä immunogeenisuutta ja samalla osoittaa jonkin verran näyttöä lisääntyneestä heikentymisestä. Vaikka teoriassa tällaiset konstruktiot voivat johtaa tehokkaampiin rokotteisiin, rokotteen fenotyypin epävakaus vähentää todennäköisyyttä, että tämä olisi tehokas rokotusstrategia.

**Tulos**

Venezuelan hevoseläinten enkefaliittiviruksen polymeraasimutaatiot, joilla parannetaan elävöitetyn rokotteen turvallisuutta ja tehoa.

**Esimerkki 1.6185**

Tarttuva poskiontelotauti (IBD) on edelleen potentiaalinen uhka siipikarjateollisuudelle kaikkialla maailmassa. Tauti voi aiheuttaa katastrofin paitsi tartunnan myös muiden tautien varalta rokotettujen kanojen immuniteetin katkeamisen vuoksi. l-arginiini, joka on kaikkialla esiintyvä, puolivälttämätön aminohappo, on osoittautunut imunostimulantiksi useissa ihmis- ja eläinkokeissa. Tässä tutkimuksessa osoitamme l-arginiinin stimuloivan vaikutuksia suoliston sisäisten epiteelin sisäisten lymfosyyttien (iIEL) toimintaan sekä systeemiseen immuunivasteeseen kanoilla, jotka on rokotettu suun kautta IBD-rokotteen elävällä intermediaari-plus-kannalla (IP). Virulentilla IBDV:llä tehdyissä haastamistutkimuksissa havaittiin täydellinen (100 %) suoja IP + l-arginiini -ryhmässä verrattuna 80 %:n suojaan IP-kannalla rokotetuilla kanoilla. Sytotoksisuusmäärityksellä arvioitujen iIEL:ien toiminnalliset aktiivisuudet osoittivat, että IP + l-arginiini -ryhmissä sytotoksisuuden prosenttiosuus oli merkittävästi suurempi kuin IP-ryhmässä (P < 0,05). iIEL:ien proliferatiivinen vaste IBDV-antigeeniä ja Con-A:ta vastaan oli myös merkittävästi suurempi IP + l-arginiiniryhmässä. Samanlaisia tuloksia saatiin perifeerisen veren mononukleaarisolujen blastogeenisen vasteen osalta IBDV:lle ja Con-A:lle, jota analysoitiin systeemisen soluvälitteisen immuunivasteen indikaattorina. Suun kautta annettu IP-kannan rokote sai aikaan hyvät vasta-ainetitterit molemmissa ryhmissä, IP ja IP + l-arginiini, mutta vasta-ainetitterit olivat kuitenkin merkittävästi korkeammat IP + l-arginiini -ryhmässä verrattuna IP-rokotetun ryhmän vasta-ainetitteriin (P < 0,05). Nämä tulokset osoittavat selvästi, että l-arginiini stimuloi suoliston ja systeemistä immuunivastetta IBDV:tä vastaan.

**Tulos**

l-arginiini stimuloi suolen sisäisiä lymfosyyttien toimintoja ja immuunivastetta kanoilla, jotka on immunisoitu suun kautta elävällä intermediäärisellä plus-kannalla tarttuvan bursaalitaudin rokotteella.

**Esimerkki 1.6186**

Sukupuolten välillä on usein eroja tartuntatautialttiudessa ja tartunnan jälkeisessä kuolleisuudessa. Nämä erot johtuvat todennäköisesti sukupuoleen liittyvistä kyvyistä saada aikaan asianmukaisia tai ei-toivottuja immuunivasteet tartunnanaiheuttajaa vastaan. Raportoimme, että hantavirustartunnan saaneilla naispotilailla on plasmassa huomattavasti korkeammat interleukiini-9:n (IL-9), fibroblastikasvutekijä 2:n ja granulosyytti-makrofagikolonioita stimuloivan tekijän pitoisuudet ja matalammat IL-8:n ja gammainterferonin aiheuttaman proteiini 10:n pitoisuudet kuin miespotilailla. Tulokset osoittavat, että virusinfektio voi aiheuttaa sukupuolesta riippuvia eroja ihmisten akuuteissa immuunivasteissa. Tämä havainto voi ainakin osittain selittää havaitut sukupuolierot alttiudessa tartuntataudeille ja kuolleisuudessa infektion jälkeen.

**Tulos**

HUOMAUTUKSET Sukupuolesta riippuvat erot plasman sytokiinivasteissa hantavirusinfektioon ᰔ

**Esimerkki 1.6187**

Ruskeaa HT:tä syötettiin molempien sukupuolten rotille kolmen sukupolven ajan ruokavaliopitoisuuksina, jotka oli suunniteltu siten, että päivittäinen saanti oli 0, 50, 250 ja 500 mg ruskeaa HT:tä painokiloa kohti päivässä. Tutkimuksen aikana useat naaraat kuolivat tai eivät imettäneet pentueitaan. Tilanne oli niin vakava F~-aikuisten ensimmäisen astutuksen jälkeen, että eläimet siirrettiin uudelleen seuraavan sukupolven tuottamiseksi. Mikään näistä vaikutuksista ei liittynyt käsittelyyn. Hoito ei vaikuttanut haitallisesti ruumiinpainoon eikä ruoan ja veden saantiin. Hoito ei vaikuttanut lisääntymiskykyyn tai sikiön ja pentujen kehitykseen, lukuun ottamatta vähäisiä merkkejä hoidon aiheuttamasta kolmannen säkälihaksen luutumisen viivästymisestä. Ruumiinavauksessa todettiin kaksi elinpainomuutosta, joista toinen oli munuaisten painon nousu, jota ei esiintynyt kaikissa sukupolvissa, mutta joka näytti liittyvän hoitoon. Toista, lisääntynyttä umpisuolen painoa, esiintyi aikuisilla, suurilla annoksilla altistuneilla naaraspuolisilla eläimillä varhaisissa sukupolvissa, mutta ei urospuolisilla eläimillä tai tutkimuksen myöhemmissä sukupolvissa. Kudosten ruskean värin lisäksi makroskooppinen ja mikroskooppinen tutkimus ei paljastanut mitään hoitoon liittyviä muutoksia. Johtopäätöksenä oli, että tässä tutkimuksessa vaikutuksettomaksi tasoksi vahvistettiin 250 mg Brown HT:tä/kg/vrk.

**Tulos**

KOLMEN SUKUPOLVEN MYRKYLLISYYSTUTKIMUS ROTILLA, JOTKA NAUTTIVAT RUSKEAA HT:TÄ RUOKAVALIOSSAAN

**Esimerkki 1.6188**

Ihmisen rinovirus (HRV) on edelleen johtava syy useisiin ihmisten sairauksiin, kuten flunssaan. Huolimatta huomattavasta tutkimuksesta viimeisten 60 vuoden aikana monet ovat pitäneet tehokkaan rokotteen kehittämistä HRV:tä vastaan mahdottomana, mikä johtuu osittain luonnossa kiertävien HRV:iden antigeenien moninaisuudesta. Tällä hetkellä tunnetaan yli 150 antigeenisesti erilaista HRV-tyyppiä, jotka kuuluvat kolmeen lajiin: Varhaiset yritykset kehittää rinovirusrokotetta ovat osoittaneet, että inaktivoitu HRV pystyy toimimaan vahvana immunogeenina ja tuottamaan neutraloivia vasta-aineita. Viruksen valmistukseen ja talteenottoon liittyvät rajoitukset, HRV:n antigeenivarianttien jatkuva tunnistaminen ja logistiset haasteet, jotka liittyvät sellaisen moniarvoisen valmisteen valmistamiseen, jota tarvitaan todellisen tehon saavuttamiseksi kiertäviä rinoviruksia vastaan, ovat kuitenkin edelleen suuri haaste. Tässä katsauksessa kuvataan HRV:n biologiaa, antigeenien monimuotoisuutta sekä HRV-rokotteiden suunnittelun aiempia ja nykyisiä edistysaskeleita.

**Tulos**

MINI REVIEW Rhinoviruksen biologia, antigeenien monimuotoisuus ja edistysaskeleet ihmisen rinovirusrokotteen suunnittelussa.

**Esimerkki 1.6189**

Ihon immuunijärjestelmää hyödyntävät ihon kautta tapahtuvan immunisoinnin (TCI) järjestelmät ovat lupaava, neulaton, helppokäyttöinen ja vähän invasiivinen vaihtoehto perinteisille injektoitaville rokotusmenetelmille. Tehokkaiden TCI-järjestelmien kehittämiseksi on olennaisen tärkeää luoda perustavanlaatuisia tekniikoita ja teknologioita, jotka toimittavat antigeeniproteiinit epidermiksen ja dermiksen antigeenejä esitteleviin soluihin ja jotka samalla ylittävät sarveiskerroksen esteen. Tässä katsauksessa esitellään viimeaikaisia suuntauksia antigeeniproteiinien toimittamistekniikoiden kehittämisessä ja TCI-järjestelmien parantamiseen käytettyjä tekniikoita. Esittelemme myös perustutkimusta ja kliinistä tutkimusta, johon liittyy useita alkuperäisiä laitteita sisältäviä TCI-järjestelmiämme.

**Tulos**

Transkutaanisten rokotusjärjestelmien rajat: Uudet teknologiat ja laitteet rokotteiden antamiseksi

**Esimerkki 1.6190**

Adeno-assosioituneesta viruksesta (AAV) peräisin olevia vektoreita on käytetty geeniterapiasovelluksissa sen jälkeen, kun ne löydettiin geeninsiirtovälineenä, ja ne ovat houkutelleet tutkijoita tälle alalle poikkeuksellisten ominaisuuksiensa vuoksi, jotka liittyvät in vivo -geeninsiirron tehokkuuteen sekä siirtogeenin ilmentymisen tasoon ja kestoon. Monien vuosien ajan AAV:itä on pidetty vähän immunogeenisina vektoreina, koska ne kykenevät indusoimaan muiden kuin itseisproteiinien pitkäaikaista ilmentymistä, toisin kuin on havaittu muiden virusvektoreiden, kuten adenoviruksen, kohdalla, joilla on todettu voimakkaita immuunivasteita samoja siirtogeenituotteita vastaan. Heikoksi koettu immunogeenisuus selittää todennäköisesti sen, miksi AAV-vektoreiden käyttöä rokottamiseen ei vakavasti harkittu ennen 2000-luvun alkua. Samalla kun analyysit, joissa käytettiin erilaisia siirtogeenejä ja eläinlajeja, muuttivat hitaasti näkemystä AAV:ien immunologisista ominaisuuksista, myös rokottamisen alalla tehtiin yhä enemmän tutkimuksia. Vaikka vertailua muihin rokotustapoihin ei ole tehty järjestelmällisesti, aktiivisen immunoterapian alalla tähän mennessä tehdyt analyysit viittaavat vahvasti siihen, että AAV:lla on joitakin mielenkiintoisia ominaisuuksia, joita voidaan käyttää välineinä tehokkaan ja kestävän vasta-ainevasteen tuottamiseksi. Lisäksi viimeaikaisissa tutkimuksissa on tuotu esiin AAV:iden mahdollisuudet passiivisessa immunoterapiassa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto tärkeimmistä tutkimuksista, joissa on arvioitu AAV-vektoreiden potentiaalia rokottamisessa tartunnanaiheuttajia vastaan, ja käsitellään niiden etuja ja haittoja. Kaiken kaikkiaan tällä alalla tehdyt erilaiset tutkimukset edistävät tämän monipuolisen viruksen immunologisten ominaisuuksien ymmärtämistä ja sen mahdollisten tulevien sovellusten määrittelyä.

**Tulos**

AAV-vektorit rokotteet tartuntatauteja vastaan

**Esimerkki 1.6191**

Vaikka zoonoositautien aiheuttama taakka on maailmanlaajuinen, ei ymmärretä, mitkä altisteet aiheuttavat zoonoosien syntymisen. Tässä tutkimuksessa pyrimme arvioimaan altistumista zoonoosien mahdollisille lähteille ja tutkimaan niiden henkilöiden demografisia tietoja, asenteita ja käyttäytymistä, jotka olivat jatkuvasti ammatillisessa yhteydessä eläimiin Vietnamissa. Rekrytoimme 581 eläintyöntekijää (eläinten kasvattajat, teurastajat, eläinten terveydenhuollon työntekijät ja rottien myyjät) ja heidän perheensä Etelä- ja Keski-Vietnamissa kohorttiin. Kohortin jäseniä seurattiin kolmen vuoden ajan ja heitä haastateltiin vuosittain (1) demografian ja zoonoositauteja koskevien asenteiden, (2) sairaushistorian, (3) mahdollisten zoonoosi-infektioiden lähteille altistumisen ja (4) sosioekonomisen aseman osalta. Haastattelutiedot kolmen vuoden ajalta yhdistettiin ja analysoitiin poikkileikkaustietoina. Haastatelluista 297 kohortin jäsenestä suurin osa (79,8 %; 237/297) ilmoitti kasvattavansa kotieläimiä; lähes kaikki (99,6 %; 236/237) ilmoittivat altistuvansa rutiininomaisesti kotieläimille, ja yli neljännes (28,7 %; 68/237) altistui eksoottisille eläimille. Kaiken kaikkiaan 70 % (208/297) ilmoitti teurastavansa eksoottisia eläimiä; lähes kaikki (99,5 %; 207/208) ilmoittivat käyttävänsä tällaisia eläimiä. Raakaveren ja -lihan kulutus oli yleistä (24,6 %; 73/297 ja 37 %; 110/297). Yli puolet (58,6 %; 174/297) ilmoitti, että eläimistä aiheutuneet työperäiset vammat olivat hiljattain aiheuttaneet verenvuotoa; henkilökohtaisten suojavarusteiden käyttö oli vähäistä. Työmme osoittaa, että Vietnamissa eläinten kanssa työskentelevät henkilöt altistuvat monille eri lajeille, ja mahdollisen zoonoosille altistumisen vähentämiseksi on vain vähän menettelyjä. Kannatamme parempaa koulutusta, parempaa eläinturvallisuutta ja PPE-lainsäädännön noudattamista niiden henkilöiden osalta, jotka altistuvat eläimille ammatikseen Vietnamissa.

**Tulos**

Ammatillinen eläinkontakti Etelä- ja Keski-Vietnamissa

**Esimerkki 1.6192**

Fibrillariinilla, joka on yksi nukleolin tärkeimmistä proteiineista, on useita keskeisiä tehtäviä ribosomin biogeneesissä, mukaan lukien rRNA:n esiprosessointi ja rRNA:n ja snRNA:iden 2 0 -O-riboosimetylaatio. Äskettäin on osoitettu, että fibrillariinilla on merkitystä virusinfektioissa ja että se liittyy viruksen RNP:iin. Tässä tutkimuksessa osoitetaan Arabidopsis thalianasta peräisin olevan rekombinanttisen fibrillariini 2:n (AtFib2) kyky olla vuorovaikutuksessa eripituisten ja -tyyppisten RNA:iden, kuten rRNA:n, snoRNA:n, snRNA:n, siRNA:n ja virus-RNA:iden kanssa in vitro. Tietomme osoittavat myös, että AtFib2:lla on kaksi RNA:n sitoutumiskohtaa proteiinin keskimmäisessä (138-179 aminohappoa) ja C-terminaalisessa (225-281 aminohappoa) osassa. Konservoitunut GCVYAVEF-oktameeri ei sido RNA:ta suoraan, kuten aiemmin ehdotettiin, mutta se voi auttaa keskeisen RNA-sitoutumiskohdan oikeassa taittumisessa.

**Tulos**

Kaksi RNA-sitoutumiskohtaa kasvien fibrillariinissa tarjoavat vuorovaikutusta erilaisten RNA-substraattien kanssa.

**Esimerkki 1.6193**

Vasta-aineeseen immobilisoituja AlGaN/GaN-elektroniliikkuvuustransistoreja (HEMT) käytettiin lyhyen, 20 aminohaposta koostuvan peptidin havaitsemiseen. Sähköisten signaalien analysoinnissa käytettiin yhden sitoutumiskohdan mallia ja kahden sitoutumiskohdan mallia, jotka paljastivat vasta-aineen sitoutumiskohtien lukumäärän ja vasta-aineen ja lyhyen peptidin väliset dissosiaatiovakiot. Sitoutumispaikkamalleissa lyhyen peptidin pinnan peittävyyssuhde anturin pinnalla on merkityksellinen sähköisten signaalien kannalta, jotka johtuvat peptidin ja vasta-aineen sitoutumisesta HEMT:iin. Vasta-aineella havaittiin kaksi sitoutumiskohtaa, ja sitoutumispaikkamallista saatiin kaksi dissosiaatiovakiota, 4,404 Â 10 À 11 M ja 1,596 Â 10 À 9 M, analysoimalla lyhyen peptidin pintapeitesuhde anturin pinnalla. Olemme myös osoittaneet, että perinteinen menetelmä dissosiaatiovakion poimimiseksi Langmuirin isotermiyhtälön käyrän sovittamisen lineaarisesta regressiosta voi johtaa virheelliseen tietoon, jos reseptorilla on useampi kuin yksi sitoutumiskohta ligandille. Kokeellisessa tuloksessa havaittu anturin havaitsemisraja (LOD) (10 pM lyhyttä peptidiä) on hyvin lähellä pienimpien dissosiaatiovakioiden arvosta ennustettua LOD-arvoa (noin 2,7-3,4 pM). Anturin herkkyys ei ole riippuvainen ainoastaan transistoreista, vaan se riippuu suuresti myös ligandi-reseptoriparin affiniteetista. Tulokset osoittavat, että AlGaN / GaN HEMT:iä ei voida käyttää ainoastaan biosensoreihin, vaan myös biologiseen affiniteettitutkimukseen.

**Tulos**

AlGaN/GaN-elektroniliikkuvuustransistorit proteiini-peptidien sitoutumisaffiniteetin tutkimiseen

**Esimerkki 1.6194**

Afrikan suurimpiin antilooppeihin lukeutuvan kudun (Tragelaphus strepsiceros) raivotauti on ainutlaatuinen ilmiö Namibiassa. Maata on 1970-luvun puolivälistä lähtien vaivannut kaksi eläintautiepidemiaa, jotka ovat vaatineet tuhansia kuolonuhreja kudun alkuperäiskannassa. Syyt siihen, miksi kudu näyttää olevan poikkeuksellisen altis taudille, ovat edelleen parhaimmillaankin spekulatiivisia. Koska Namibian talous nojaa voimakkaasti trofeemetsästykseen, riistanlihan metsästykseen ja ekoturismiin, raivotaudin nykyinen vakava leviäminen kudujen keskuudessa edellyttää tehokkaita toimenpiteitä näiden antilooppien suojelemiseksi. Kudusten rokottaminen suun kautta voi olla yksi mahdollisuus, jos tehokkaita suun kautta annettavia raivotautirokotteita on saatavilla. Tässä seulontatutkimuksessa tutkittiin vaihtoehtoja houkutteleville syötteille, jotka helpottavat rokotteen optimaalista imeytymistä kohdelajeihin, ja syöttien jakelujärjestelmälle, joka maksimoi syöttien saatavuuden kohdelajeille ja minimoi samalla muiden kuin kohdelajien aiheuttaman syöttien loppumisen. Tulokset osoittavat, että gelatiinipohjaiset syötit, joihin on sekoitettu paikallisia (kamelin piikkipuun palkoja) mutta myös maahantuotuja (omenanmakuista maissijauhoa) houkuttimia, ovat erittäin houkuttelevia kudusten kannalta, mikä tarjoaa perustan tuleville suun kautta otettaville raivotautirokotteen syötteille.

**Tulos**

Syöttirokotetutkimukset kudun (Tragelaphus strepsiceros) rokottamisesta raivotautia vastaan suun kautta.

**Esimerkki 1.6195**

Kun muistelemme Edward Jennerin vuonna 1796 tekemää nuoren miehen rokotusta, emme voi olla ajattelematta, että hän oli sekä onnekas että hullu. Hullu siksi, että hän päätti testata ihmisellä hypoteesia, joka perustui pääasiassa perinteiseen uskomukseen, jonka mukaan lehmän utareista lehmärokon saaneet ihmiset olivat sen jälkeen vastustuskykyisiä isorokolle, joka oli varsin tuhoisa tauti, ja onnekas siksi, että hän onnistui (vaikka hän ei tuolloin vielä tiennytkään tätä) saamaan aikaan suojan taudinaiheuttajaa vastaan indusoimalla immuunivasteen, joka kohdistui toista taudinaiheuttajaa vastaan. Hän ei ainoastaan pystynyt suojaamaan nuorta miestä, vaan otti myös ensimmäisen askeleen kohti uuden laajan alan, rokotusten, kehittämistä. Jennerin voidaan sanoa olleen onnekas, koska hän onnistui edistämään suojaa isorokkoa vastaan käyttämällä lehmärokko-virusta, ja tällaisen suojan indusoimisen ristireaktiivisella tavalla uskotaan olevan melko harvinaista. Ristireaktiivisista immuunivasteista kuvataan kuitenkin yhä enemmän esimerkkejä, ja alamme myöntää, että ristireaktiivisuus on paljon yleisempää ja tärkeämpää kuin luulimme aiemmin. Tässä tarkastelemme ristireaktiivisuutta immuunijärjestelmässä ja T-solujen tunnistamisen plastisuutta. Perustuen T-solureseptoreiden promiscuous-tunnistukseen ja konservoituneiden virusten immunodominanttien epitooppien ristitunnistukseen ehdotamme kahta lähestymistapaa laajakirjoisten virusrokotteiden kehittämiseksi. Ensimmäinen perustuu sellaisten immunodominanttien virusepitooppien tunnistamiseen, karakterisointiin ja kloonaukseen, jotka pystyvät stimuloimaan vasteita eri viruksia vastaan. Tuotetut peptidit voitaisiin sitten puhdistaa ja käyttää rokotehoitojen perustana. Toinen strategia perustuu immunodominanttien viruspeptidien konservoituneiden mallien tunnistamiseen ja sellaisten synteettisten peptidien tuottamiseen, jotka sisältävät MHC-ankkurointiin ja TCR-kontaktiin tarvittavat aminohappojäännökset. Vaikka immuunijärjestelmän ristireaktiivisuusilmiön täydellinen tuntemus on vielä kaukana, immunodominanttien virusepitooppien analyysi ja erityisten "virusmallien" tunnistaminen näyttävät olevan tärkeitä askelia kohti laajakirjoisten virusrokotteiden kehittämistä.

**Tulos**

Immunodominantit viruspeptidit immuunijärjestelmän ristireaktiivisuuden määrittäjinä - Voimmeko kehittää laajakirjoisia virusrokotteita? q

**Esimerkki 1.6196**

TAVOITE - Bioterrorismin aiheuttama isorokkouhka on saanut aikaan sen, että nykyisten väestöryhmien immuniteettitasoa on arvioitava uudelleen. Olemme tutkineet isorokkorokotuksen antaman virusvasta-aineimmuniteetin laajuutta ja kestoa 246:lla Baltimore Longitudinal Study of Aging -tutkimukseen osallistuneella. Tästä väestöstä 209 henkilöä oli rokotettu yhden tai useamman kerran 13-88 vuotta ennen tätä arviointia, ja varastoituja seeruminäytteitä oli saatavilla eri aikoina rokotuksen jälkeen. Mukaan otettiin lisäksi 8 henkilöä, joilla oli dokumentoitu lapsuuden isorokkotartunta, ja 29 henkilöä, joilla ei ollut infektio- tai rokotushistoriaa. Määritimme rokotteen IgG:n kokonaismäärän ja neutraloivien vasta-aineiden titterit kussakin näistä osallistujien alaryhmistä ajan kuluessa. TULOKSET - Rokotetut osallistujat säilyttivät rokotteen IgG:n ja neutraloivien vasta-aineiden titterit yli 3 luonnollisen login periaatteessa loputtomiin. Rokotevastaisen vasta-aineen absoluuttinen titteri oli vain hieman korkeampi useiden rokotusten jälkeen. Rokotusspesifisten vasta-ainetitterien ei havaittu laskeneen iän myötä 97 prosentilla osallistujista 88 vuoden seuranta-aikana. Lisäksi Baltimore Longitudinal Study of Aging -tutkimuksen osallistujilla, jotka olivat selvinneet aktiivisista isorokkotartunnoista nuoruudessaan, säilyivät rokotusvasta-ainetitterit, jotka olivat samanlaiset kuin rokotetuilla henkilöillä havaitut tasot. YHTEENVETO - Nämä tiedot viittaavat siihen, että useat tai äskettäiset rokotukset eivät ole välttämättömiä rokotusspesifisten vasta-ainevasteiden ylläpitämiseksi ihmisillä. Niukkoja rokotevarastoja olisi käytettävä ensin henkilöihin, joita ei ole aiemmin rokotettu.

**Tulos**

Isorokkorokotteen immuniteetti säilyy vuosikymmeniä: Pitkittäistutkimus

**Esimerkki 1.6197**

Ilmaston lämpeneminen on tärkeä biologiseen kehitykseen vaikuttava tekijä, ja influenssa on tärkeä tauti, joka uhkaa ihmisiä mahdollisilla epidemioilla tai pandemioilla. Tässä tutkimuksessa yritimme analysoida ilmaston lämpenemisen ja influenssa A -viruksen matriisiproteiini 2 -perheen evoluution suuntauksia, koska tämä proteiini on influenssalääkkeen kohde, ja sen mutaatioilla olisi merkittävä vaikutus resistenssiin influenssalääkkeitä vastaan. Influenssa A -viruksen matriisiproteiini 2:n evoluutio vuodesta 1959 vuoteen 2008 määriteltiin käyttämällä aminohappoparin ennustettavuuden ennustamatonta osaa. Tämän jälkeen tämän evoluution suuntausta verrattiin globaalin lämpötilan, pohjoisen ja eteläisen pallonpuoliskon lämpötilan, influenssa A -viruksen näytteenottopaikan lämpötilan ja influenssa A -virusta kantavien lajien suuntaukseen. Tulokset osoittivat samankaltaisia suuntauksia globaalissa lämpenemisessä ja M2-proteiinien evoluutiossa, vaikka emme voineetkaan korreloida niitä tutkimuksen tässä vaiheessa. Tutkimus viittaa siihen, että ilmaston lämpeneminen saattaa vaikuttaa influenssa A -viruksen proteiinien evoluutioon.

**Tulos**

Influenssa A -viruksen matriisiproteiini 2 -perheen ilmaston lämpenemisen ja evoluution suuntaukset

**Esimerkki 1.6198**

Vanderbiltin globaaliterveysinstituutti mahdollistaa globaaliterveystutkimuksen, -palvelujen ja -koulutuksen laajentamisen ja koordinoinnin, mikä heijastaa yliopiston sitoutumista terveyspalvelujen ja -tulosten parantamiseen resursseiltaan rajallisissa ympäristöissä. Globaali terveys kattaa sekä ennaltaehkäisyn kansanterveyden avulla että hoidon lääketieteellisen hoidon avulla, jotka kaikki ovat osa laajempaa yhteisön ja kehitysyhteistyön kontekstia. Tämä on edistänyt yliopiston laajuista yhteistyötä muun muassa koulutuksen, liiketalouden, tekniikan, sairaanhoitotyön ja kielikoulutuksen aloilla. Instituutti on luonteva tiimien rakentamisen edistäjä, ja se on ollut erityisen hyödyllinen organisoitaessa laitosten vastauksia kansallisten terveysinstituuttien (NIH), tautienvalvontakeskusten (CDC) ja muiden rahoituslaitosten maailmanlaajuista terveyttä koskeviin pyyntöihin. Tämä "keskus ilman seiniä" -filosofia edistää ei-kilpailullisia kumppanuuksia osastojen ja koulujen välillä ja niiden sisällä. NIH:n ulkopuolisella tuella ja lääketieteellisen tiedekunnan lahjoitus- ja kehitysinvestoinneilla instituutti rahoittaa uusia pilottihankkeita, joilla edistetään terveyteen ja kehitykseen liittyvää maailmanlaajuista koulutus- ja tutkimusvaihtoa. Vanderbiltin uusimmat ohjelmat ovat CDC:n tukema HIV/AIDS-palvelualoite Afrikassa ja ulkomailla toteutettava tutkimuskoulutusohjelma terveystieteiden jatko-opiskelijoille ja kliinisille apurahansaajille. Vanderbiltin opiskelijoille, henkilökunnalle ja tiedekunnalle on tarjolla uusia mahdollisuuksia työskennellä ulkomailla yhteistyössä kansainvälisten terveyshankkeiden kanssa useiden Tennesseen instituutin kanssa verkostoituneiden laitosten kautta. Keskus ilman seiniä voi toimia mallina laitoksille, jotka harkitsevat strategista strategiaa.

**Tulos**

Maailmanlaajuisen terveydenhuollon rakentaminen seinättömän keskuksen avulla: Vanderbilt Institute for Global Health NIH Public Access Author Manuscript

**Esimerkki 1.6199**

Proteiinityrosiinifosfataasin (PTP) merkitys isännän ja taudinaiheuttajan vuorovaikutuksessa on korostunut nisäkkäillä tehdyissä tutkimuksissa, kun taas hyönteisistä tiedetään vähemmän. Tässä esiteltiin silkkiäistoukkien PTP-lisäosan luokittelu ja luonnehdittiin niiden homologista suhdetta ihmisen ja hedelmäkärpäsen PTP:n kanssa. 36 PTP-geenin joukossa ptp-h, jota ehdotettiin baculoviruksen ptp:n alkuperäksi, kuuluu epätyypilliseen VH1:n kaltaiseen kaksoispesifiseen PTP-alaryhmään ja koodaa katalyyttisesti aktiivista proteiinia. Bmptp-h:n suurin ilmentymistaso oli 5. asteella ja rasvakudoksessa. Bombyx mori -nukleopolyhedrovirusinfektio (BmNPV) indusoi voimakkaasti sen ilmentymistä silkkiäistoukkien toukissa ja BmE-soluissa. Bmptp-h:n vähentäminen RNA-interferenssillä esti merkittävästi viruksen replikaatiota, ja yliekspressio lisäsi viruksen replikaatiota, mikä määritettiin viruksen DNA:n runsauden ja BmNPV-GFP-positiivisten solujen perusteella. Nämä tulokset viittaavat siihen, että BmPTP-h saattaa olla yksi isäntätekijöistä, joka edistää viruksen replikaatiota ja on siten hyödyllinen bakulovirusinfektiolle.

**Tulos**

Proteiinityrosiinifosfataasin karakterisointi isäntätekijänä, joka edistää bakuloviruksen replikaatiota silkkiäistoukissa, Bombyx mori.

**Esimerkki 1.6200**

Province, Kiina on tunnistettu. Uuden koronaviruksen suuren esiintyvyyden vuoksi tämän taudin kliinisten ja parakliinisten piirteiden lisätutkimukset vaikuttavat välttämättömiltä. Siksi teimme tämän järjestelmällisen katsauksen ja meta-analyysin selvittääksemme tuntemattomat piirteet. Menetelmät: Tämä tutkimus suoritettiin käyttämällä Web of Science-, Scopus- ja PubMed-tietokantoja. Otimme huomioon englanninkieliset poikkileikkaus- ja tapaussarjajulkaisut, joissa raportoitiin COVID-19-potilaiden kliinisistä, radiologisista ja laboratorio-ominaisuuksista. Käytimme STATA v.11 -ohjelmaa ja satunnaisvaikutusmallia tietojen analysointiin. Tässä meta-analyysissä tutkittiin 32 artikkelia, joihin sisältyi 49504 COVID-19-potilasta. Yleisimmät kliiniset oireet olivat kuume (84 %), yskä (65 %) ja väsymys (42 %). Yleisimmät radiologiset ja parakliiniset piirteet olivat molemminpuolinen keuhkokuume (61 %), lasimaasälpä (50 %), trombosytopenia (36 %) ja lymfosytopenia (34 %). Tutkimus osoitti myös, että liitännäissairauksien ja varhaisoireiden esiintyvyys oli suurempi kriittisesti vakavilla potilailla. Lisäksi todettiin, että kokonaiskuolleisuus oli kolme prosenttia. Päätelmät: On suositeltavaa käyttää muita vahvistusmenetelmiä, kuten RNA-sekvensointia, epäilyttävien diagnosoimattomien potilaiden tunnistamiseksi. Lisäksi on suositeltavaa ottaa huomioon sellaiset tekijät kuin kuume, yskä, yskökset ja väsymys, koska julkisilla paikoilla, kuten lentokentillä ja rajanylityspaikoilla, ei ole pääsyä kliinisiin ja parakliinisiin palveluihin.

**Tulos**

COVID-19-potilaiden kliiniset ja parakliiniset ominaisuudet: Systemaattinen katsaus ja meta-analyysi

**Esimerkki 1.6201**

Ihmisen suolistoperäisten koronavirusten sekä sikojen ja vasikoiden suolistoperäisten koronavirusten välisiä vertailuja tehtiin negatiivisella värjäyksellä. Tutkittaessa ihmisen suoliston elinviljelynesteitä eri aikaväleillä ihmisen enterokoronaviruksen inokulaation jälkeen havaittiin, että hiukkasten määrä nesteissä kasvoi. Näiden kasvattimien pylväsmäisistä epiteelisoluista otetuissa ohutleikkeissä havaittiin useita ominaisuuksia, jotka sopivat tunnettujen ihmisen ja eläinten koronavirusten replikaatioon. Ohutleikkeistä löydettyjen viruspartikkelien keskimääräinen halkaisija oli 68 nm. Lisäksi ohutleikkeistä löytyi rakenne, jota ei ole aiemmin kuvattu. Tämä rakenne saattaa edustaa viruksen nukleokapsidia.

**Tulos**

Archives of Virology Further Studies on Human Enteric Coronaviruses (Ihmisen suolistoperäisiä koronaviruksia koskevat lisätutkimukset)

**Esimerkki 1.6202**

Tässä tutkimuksessa selvitetään, miten yleisön usko Etelä-Koreassa levinneisiin vääriin huhuihin Lähi-idän hengitystieoireyhtymästä liittyi heidän tarkkuusorientoituneeseen tiedonhakuunsa ja miten ihmisten sosiaalisten verkostoitumispalvelujen (SNS) käytön syiden maltilliset vaikutukset vaikuttivat siihen. Tutkimustulokset osoittavat, että väärien huhujen uskottavuus ei vaikuttanut tarkkuuteen suuntautuneeseen tiedonhakuun. Moderoiva vaikutus oli kuitenkin merkittävä, sillä SNS:n informaatioriippuvuus vaikutti vuorovaikutuksessa väärien huhujen uskottavuuden kanssa tarkkuuteen suuntautuneeseen tiedonhakuun. Kaiken kaikkiaan tässä tutkimuksessa yksilöidään ja käsitellään erityisesti eroja SNS-riippuvuudessa ja tarkkuuteen suuntautuneessa tiedonhaussa huhuviestinnän yhteydessä, jotta voidaan tutkia valistuneen yleisön rakentamista. Tämän tutkimuksen teoreettista panosta käsitellään. T-tietoa (Fedor et al., 1992; Wilson, 1999) , kun taas toisissa tutkimuksissa väitetään, että saatujen viestien korkea uskottavuus kannustaa tiedonhakutoimintaan (Ho ja Niederdeppe, 2008; Hou ja Shim, 2010). Tämän perusteella tässä tutkimuksessa esitetään keskeinen kysymys: Miten SNS-huhujen koettu uskottavuus motivoi ihmisiä etsimään lisää tarkkaa tietoa kriisitilanteessa? Tässä tutkimuksessa pyritään lisäksi tarkastelemaan yleisen SNS-riippuvuuden, joka on kehitetty mediajärjestelmäriippuvuusteoriasta (Ball-Rokeach ja DeFleur, 1976) , maltillista roolia huhujen uskottavuuden ja tiedonhaun välisessä suhteessa. Vaikka aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että mediariippuvuus ja uskottavuus liittyvät läheisesti toisiinsa (Jackob, 2010; Johnson ja Kaye, 2004; Perlmutter ja Schoen, 2007) , missään tutkimuksessa ei ole tietojemme mukaan empiirisesti testattu tätä suhdetta huhujen yhteydessä, erityisesti Web 2.0 -aikakauteen keskittyen. On kuitenkin otettava huomioon, missä määrin ihmiset ovat riippuvaisia SNS-palveluista ja heidän erilaiset syynsä käyttää näitä palveluja, koska nykyään huhuja levitetään suurelta osin SNS-palveluiden, kuten Facebookin, Twitterin ja muiden verkkoviestipalveluiden, kautta (Doerr et al., 2012) . Tämän kysymyksen tutkiminen voi tarjota askeleen huhututkimukseen vastaamalla siihen, miten ihmisten erilaiset riippuvuudet SNS:stä toimivat vääränlaisten viestien tarkkuusorientoituneessa tiedonhaussa. Tutkimuksen päätarkoituksena on tutkia väärien huhujen uskottavuuden ja tarkkuuteen suuntautuneen tiedonhaun välistä suhdetta ja sitä, miten erilaiset SNS-riippuvuuden mallit vaikuttavat tähän yhteyteen. Monet tutkimukset ovat koskeneet tiedonhakua epäsuotuisien tapahtumien jälkimainingeissa (esim. Spence et al., 2005) , mikä tukee tämän tutkimuksen merkitystä, sillä siinä analysoidaan yleisön tarkkuuteen suuntautunutta tiedonhakukäyttäytymistä sen jälkeen, kun Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) esiintyi Etelä-Koreassa vuonna 2015. Odotamme, että tämän tutkimuksen tulokset auttavat ymmärtämään paremmin väärien huhujen uskottavuuden ja SNS-riippuvuuden välistä vuorovaikutusta tarkkuuteen suuntautuneeseen tiedonhakuun huhuviestinnän yhteydessä. Tiedonhaun taustalla olevien mekanismien tutkiminen voi puolestaan auttaa hillitsemään väärien huhujen haitallisia vaikutuksia vaaratilanteissa. Nykyinen tutkimus voi olla pohjana, kun etsitään väärien huhujen uskomusten, SNS-riippuvuuden ja tiedonhakukäyttäytymisen välistä suhdetta riskitilanteissa. Lisäksi erottelemalla tiedonhaun merkityksen tarkkuuteen suuntautuneeseen tiedonhakuun, tämä tutkimus voi avata paikan kehittää tiedonhakua koskevia keskusteluja.

**Tulos**

Valistunut yleisö vääriä huhuja vastaan sosiaalisen median aikakaudella: Keskittyminen sosiaalisen median riippuvuuteen

**Esimerkki 1.6203**

R. ja PEYMANN 3. 1994. Hevosten &&sia caba& -infektioiden diagnosointi entsyymisidonnaisen immunosorbenttimäärityksen (ELBA) ja Western blot -testin avulla. inrernntionalJaurnulfnr Parasitology 24: 341-346. Bubesia cabal/i in vitro -viljelmistä saatiin 100-prosenttisesti infektoituneita erytrosyyttejä sisältävä valmiste. Tästä uutettiin B. cabutli -antigeenejä detergentillä 3-[(3-CholamidopropyI)-dimetyyliammonio]-lpropaanisulfonaatti (CHAPS) ja käytettiin ELISA-antigeeneinä. Samasta luovuttajahevosesta peräisin olevista normaaleista erytrosyyteistä valmistettu kontrolliantigeeni valmistettiin samalla tavalla. ELBA- ja Western blot -menetelmät validoitiin testaamalla seerumeita, jotka olivat peräisin hevosista, jotka olivat saaneet kokeellisen B. caballi- tai B. equi-infektion tai jotka eivät olleet saaneet Babesia spp. infektiota. ELISA- ja Western blot -menetelmien tuloksia verrattiin immunofluoresenssivasta-ainetestin (IFAT) ja komplementtisitoutumistestin (CFT) avulla saatuihin tuloksiin. ELISA-testin herkkyys (98,3 %), joka saatiin 14. päivänä tartunnan jälkeen otetuista seerumeista, oli parempi kuin Western blot -testin (94,9 %), IFAT-testin (96,6 %) ja CFT-testin (28,8 %). ELISA- ja Western blot -testeissä ei saatu positiivisia tuloksia 106:lla seerumilla, jotka olivat peräisin hevosista, jotka eivät olleet saaneet &b&a spp. tartuntaa, joten molempien testien laskennallinen spesifisyys oli 100 prosenttia. Ristireaktioita 8. cqui-positiivisista seerumeista esiintyi enemmän ELBA-testissä (20 %) kuin IFAT-testissä (4 %). Ristireaktioita ei havaittu Western blot -testissä eikä CFT:ssä. ELISA:n suurempi herkkyys osoitettiin myös t 32 kenttäseerumin testauksessa: ELBA:lla saatiin enemmän positiivisia tuloksia (112) kuin IFAT:lla (92) tai CFT:llä (41). Näiden tulosten paikkansapitävyys vahvistettiin testaamalla seerumit Western blotilla. ELBA on herkimpänä testinä paras menetelmä kantajahevosten tunnistamiseksi, jotta estetään niiden kulkeutuminen muille kuin endeemisille alueille (vientitestaus). Positiiviset ELBA-tulokset voidaan vahvistaa Western blot -testillä, jos tarvitaan lajikohtaista diagnoosia. 20: 4348.

**Tulos**

HEVOSTEN BABESIA CABALLI -INFEKTIOIDEN DIAGNOSOINTI ENTSYYMI-IMMUNOSORBENTTIMÄÄRITYKSELLÄ (ELISA) JA WESTERN BLOTILLA

**Esimerkki 1.6204**

Laboratorioverkoston (Laboratory Response Network, LRN) laboratoriot auttavat suojelemaan väestöä biologisilta ja kemiallisilta kansanterveysuhkilta. Tutkimme LRN:n biologisten laboratorioiden roolia, kun ne parantavat valmiuksia havaita kansanterveydellisiä tartuntatautihätätilanteita ja reagoida niihin Etelä-Koreassa. Tartuntatautihätätilanteisiin reagoimisen mallissa hyödynnetään standardoituja laboratoriotestausmenettelyjä, standardoitujen testireagenssien varastoa, sairaaloiden valvontalaboratorioiden ja vertailulaboratorioiden välistä laboratoriotestausyhteistyötä sekä koulutetun työvoiman ylläpitoa perinteisen ja tilattavissa olevan koulutuksen avulla. Kaikkien verkoston sidosryhmien välinen yhteistyö auttaa varmistamaan, että laboratoriotoiminta on integroitu osa kansallista toimintaa. Yhdysvaltain tautienvalvonta- ja ehkäisykeskusten LRN-varojen tarjoama laboratoriotestauskapasiteetin lisäys auttaa suojelemaan Etelä-Koreassa asuvia henkilöitä, Etelä-Koreassa olevia Yhdysvaltain sotilashenkilöstön jäseniä ja siviilejä sekä Manner-Yhdysvalloissa asuvia henkilöitä.

**Tulos**

Laboratoriovastuuverkoston kapasiteetin parantaminen Etelä-Koreassa

**Esimerkki 1.6205**

Influenssa A -virus on influenssaa aiheuttava hengitystiepatogeeni. Vuoden 2009 influenssapandemian A(H1N1)-viruksen aiheuttama infektio aiheutti vakavan alempien hengitysteiden tulehduksen ja keuhkokuumeen. Astma on krooninen hengitysteiden tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa koko aivorunkopuuhun, ja se oli yksi yleisimmistä perussairauksista potilailla, jotka joutuivat sairaalahoitoon vuoden 2009 influenssavirusinfektion vuoksi. Vaikka hengitystievirusinfektiot ovat tärkeimpiä astman pahenemisen syitä, mekanismi, jolla influenssa pahentaa astmaa, tunnetaan huonosti. Eläinmallit tautien samanaikaisuudesta ovat ratkaisevan tärkeitä isännän ja taudinaiheuttajan vuorovaikutuksen ymmärtämisessä ja monimutkaisten patologioiden selvittämisessä. Nykyiset hiirimallit astmaatikkojen influenssavirusinfektiosta osoittavat, että astmaatikkohiiret ovat erittäin vastustuskykyisiä influenssavirusinfektiolle, mikä on ristiriidassa ihmisillä tehtyjen kliinisten havaintojen kanssa. Kehitimme tässä hiirimallin influenssaviruksen ja astman yhdistelmästä käyttämällä NC/Nga-hiiriä, jotka ovat erittäin herkkiä allergisille reaktioille, kuten atooppiselle ihottumalle ja allergiselle hengitystietulehdukselle. Tätä mallia käytettiin sitten tutkimaan allergisen hengitystietulehduksen vaikutusta keuhkojen patologiaan vuoden 2009 pandemian influenssaviruksen tartuttamilla hiirillä. Tulokset osoittivat, että akuutin allergisen hengitystietulehduksen indusoiminen influenssavirusinfektiota edeltävän influenssavirusinfektion yhteydessä vaikutti additiivisesti keuhkojen patologian pahenemiseen, mikä heijastaa ihmisillä tehdyissä epidemiologisissa tutkimuksissa tehtyjä havaintoja. Sitä vastoin jo olemassa oleva allerginen hengitystietulehdus suojasi myöhemmältä influenssavirustartunnalta, mikä oli yhteensopivaa astmaattisten hiirten aiempien influenssavirustartuntamallien kanssa. Nämä vaihtelevat tulokset tässä hiirimallissa osoittavat, että allergisen hengitystieinfektion ja influenssavirusinfektion välisellä ajallisella suhteella saattaa olla ratkaiseva merkitys astman ja influenssan samanaikaisessa sairastuvuudessa. Näin ollen tämä hiirimalli lisää ymmärrystämme siitä, miten influenssavirusinfektio vaikuttaa astmaattiseen isäntään, ja se voi auttaa kehittämään strategioita, joilla parannetaan influenssavirusinfektiota sairastavien astmaatikkojen hoitoja ja tuloksia. A, et al. (2017) Allergisen hengitystieinfektion vaikutukset keuhkojen patologiaan influenssa A -virusinfektion hiirimallissa. PLoS ONE 12(2): e0173008. Virallinen analyysi: AK TS. Rahoituksen hankinta: TS HH. Tutkimus: AK TS YO KT YS AA NN. Menetelmät: AK TS AA NN. Hankkeen hallinnointi: TS MT HH. Resurssit: AK TS YS AA MT. Valvonta: MT HH. Uusi astman ja influenssan yhdistelmäsairauksien hiirimalli PLOS ONE |

**Tulos**

Allergisen hengitystietulehduksen vaikutukset keuhkojen patologiaan influenssa A -virusinfektion hiirimallissa.

**Esimerkki 1.6206**

Hepatiitti C -viruksen ydinproteiini on erittäin perustavanlaatuinen virusproteiini, joka multimerisoituu itsensä kanssa muodostaen viruskapsidin. Kun se ilmentyy CD4+ T-lymfosyyteissä, se voi aiheuttaa muutoksia useissa keskeisissä solu- ja biologisissa verkoissa. Valottaaksemme virusproteiinin aiheuttamien muutosten taustalla olevia mekanismeja olemme analysoineet HCV-ydinproteiinin subcellulaarista lokalisaatiota ja sen assosiaatioita isäntäproteiinien kanssa Jurkat T-soluissa. Tutkiaksemme hepatiitti C -viruksen ydinproteiinin solunsisäistä lokalisaatiota olemme käyttäneet lentiviraalista järjestelmää Jurkat T-solujen transduktioon ja sen jälkeen lokalisoineet proteiinin käyttämällä immunoelektronimikroskopiatekniikoita. Havaitsimme, että Jurkat T -soluissa hepatiitti C -viruksen ydinproteiini lokalisoituu enimmäkseen tumaan ja erityisesti nukleoliin. Lisäksi suoritimme pull-down-testejä yhdistettynä massaspektrometria-analyysiin, jotta tunnistaisimme proteiinit, jotka assosioituvat hepatiitti C -viruksen ytimeen Jurkat T -soluissa. Löysimme proteiineja, kuten NOLC1, PP1γ, ILF3 ja C1QBP, jotka osallistuvat lokalisaatioon ja/tai liikenteeseen nukleoliin. HCV-ytimeen liittyvät proteiinit osallistuvat RNA:n prosessointiin ja RNA-virusinfektioon sekä toimintoihin, joiden on aiemmin osoitettu muuttuneen hepatiitti C -virusydintä ilmentävissä CD4 + T-soluissa, kuten solusyklin viivästymiseen, vähentyneeseen proliferaatioon ja säätelyfenotyypin induktioon. Näin ollen tässä työssä osoitamme hepatiitti C -viruksen ytimen ultrastruktuurisen lokalisoinnin ja HCV-ytimeen liittyvien proteiinien ensimmäisen profiilin T-soluissa, ja keskustelemme näiden proteiinien toiminnoista ja keskinäisistä yhteyksistä molekyyliverkostoissa, joissa on kuvattu asiaankuuluvia biologisia muutoksia hepatiitti C -viruksen ydinproteiinin ilmentymisen yhteydessä. Näin ollen nykyinen työ on välttämätön askel kohti niiden mekanismien ymmärtämistä, jotka ovat taustalla HCV-ytimen välittämien muutosten taustalla, jotka on kuvattu asiaankuuluvissa biologisissa prosesseissa CD4 + T-soluissa.

**Tulos**

HCV:n kapsidiproteiinin ultrastruktuurinen lokalisaatio ja molekulaariset assosioinnit

**Esimerkki 1.6207**

SARS-koronavirukselle (SARS-CoV) tyypillisten B-soluepitooppien vasta-aineet saattavat tunnistaa patogeenin ja keskeyttää sen tarttumisen isäntäsoluihin ja tunkeutumisen niihin. Näin ollen nämä epitoopit voisivat olla hyödyllisiä diagnosoinnissa ja rokotteen ainesosina. Käyttämällä fageilla esiteltyä peptidikirjaston seulontamenetelmää ja puhdistettuja immunoglobuliini G:n Fab-fragmentteja (IgG Fab) normaaleista ihmisseerumeista ja SARS-CoV-tartunnan saaneiden potilaiden toipilasseerumeista kohteina seulottiin 11 SARS-CoV:n piikkiglykoproteiinin (S-proteiini) ja membraaniproteiinin (M-proteiini) B-soluepitooppia. Kun näitä epitooppeja oli analysoitu bioinformatiikkatyökalun avulla, synteesiin valittiin neljä epitooppipohjaista S-proteiinin dodekapeptidiä, jotka vastasivat vallitsevia epitooppeja. Niiden antigeenispesifisyyttä ja immunogeenisuutta tutkittiin in vitro ja in vivo. Lymfosyyttien virtaussytometria- ja ELISPOT-analyysi sekä vasta-aineiden serologinen analyysi osoittivat, että nämä peptidit voivat laukaista nopean, erittäin tehokkaan ja suhteellisen turvallisen immuunivasteen BALB/c-hiirillä. Nämä havainnot voivat auttaa SARS-diagnostiikan ja rokotteiden kehittämisessä. Lisäksi S- ja M-proteiinien rooli tärkeinä pinta-antigeeneina on vahvistettu.

**Tulos**

SARS-koronavirukselle spesifisten B-soluepitooppien valinta faagipeptidikirjaston seulonnalla ja epitooppipohjaisten peptidien immunologisen vaikutuksen arviointi hiirillä ☆.

**Esimerkki 1.6208**

SARS-koronavirus 2 on COVID-19-epidemian aiheuttaja. SARS-Cov-2:n pääsy soluun riippuu viruksen piikkiproteiinin (S) sitoutumisesta solureseptoriin ja piikkiproteiinin pilkkomisesta isäntäsolun proteaasien, kuten katekpsiini L:n ja katekpsiini B:n, toimesta. CTSL/B:t ovat lysosomaalisen reitin ratkaisevia elementtejä, ja molemmat entsyymit sijaitsevat lähes yksinomaan lysosomeissa.CTSL:n katkaiseminen tarjoaa potentiaalia CoVID-19:n hoidoille. Häirinnän mekanismeihin kuuluvat: CTSL:n ilmentymisen vähentäminen, CTSL:n aktiivisuuden suora estäminen ja CTSL-ympäristön olosuhteisiin vaikuttaminen (pH:n nostaminen lysosomeissa). Olemme suorittaneet korkean läpimenon lääkeaineseulan geeniekspressioanalyysin sellaisten yhdisteiden tunnistamiseksi, jotka alentaisivat CTSL/CTSB:n ekspressiota. Yksi merkittävimmistä tuloksista, joiden osoitettiin alentavan CTSL-geenin ilmentymistä, on amantadiini. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto hyväksyi amantadiinin vuonna 1968 influenssan ja myöhemmin Parkinsonin taudin ennaltaehkäiseväksi aineeksi. Sitä on saatavana geneerisenä lääkkeenä... Amantadiini näyttää CTSL:n alaregulaation lisäksi häiritsevän lysosomaalista reittiä ja siten häiritsevän viruksen lisääntymiskykyä. Se toimii lysosomotrooppisena aineena, joka muuttaa CTSL:n toimintaympäristöä. Oletamme, että amantadiini voisi vähentää SARS-CoV-2 -positiivisten potilaiden viruskuormaa, ja näin ollen se voi toimia tehokkaana hoitona, joka vähentää viruksen replikaatiota ja infektiivisyyttä ja johtaa todennäköisesti parempiin kliinisiin tuloksiin. Tarvitaan kliinisiä tutkimuksia, jotta voidaan tutkia amantadiinin terapeuttista hyötyä COVID-19-infektiossa. author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

"Amantadiini häiritsee lysosomaalista geeniekspressiota; mahdollinen hoito COVID19:lle"

**Esimerkki 1.6209**

Vuodesta 2009 lähtien tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) TW I -genotyypin luonnollisesti rekombinoituneet kannat ovat aiheuttaneet huomattavaa vahinkoa Kiinan siipikarjateollisuudelle. Tämän genotyypin antigeenisyyden ja patogeneesin ymmärtämiseksi paremmin ck/CH/LDL/140520-kannan ominaisuuksia verrattiin neljään kaupalliseen IB-rokotekantaan, joita käytetään yleisesti Kiinassa, sekä neljään heikennettyyn virukseen, jotka edustavat kahta IBV-kantatyyppiä, joiden uskotaan olevan peräisin Kiinasta ja jotka ovat Kiinassa ja monissa muissa osissa maailmaa kanaparvissa esiintyviä IBV-tyyppejä. Tulokset osoittivat, että kaikki kahdeksan kantaa olivat geneettisesti ja serotyyppisesti erilaisia kuin kanta ck/CH/LDL/140520. Rokotekannat tai heikennetyt virukset eivät myöskään kyenneet antamaan kanoille täydellistä hengitystiesuojaa ck/CH/LDL/140520-kannan aiheuttamaa haastetta vastaan, mikä osoittaa, että on tarpeen kehittää uusia eläviä rokotteita tai arvioida vakiintuneiden rokotteiden käyttöä yhdistelmänä luonnollisesti rekombinanttien TW I -tyyppisten IBV-kantojen torjumiseksi tulevaisuudessa. Tuloksemme osoittivat, että kanta ck/ CH/LDL/140520 on erittäin patogeeninen ja että se kykenee aiheuttamaan suurelle osalle linnuista kystisen munatorven sekä nefriitin ja hengitysvaikeuksien aiheuttaman kuolleisuuden, johon liittyy täydellinen trakeaalinen ciliostaasi, erityisesti 1 päivän iässä tartunnan saaneissa kanoissa.

**Tulos**

Kiinassa luonnostaan rekombinoituneen TW I -genotyypin tarttuvan keuhkoputkentulehduksen koronaviruksen serotyyppi, antigeenisyys ja patogeenisuus.

**Esimerkki 1.6210**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) California 99 (Cal99) -muunnos löydettiin ensimmäisen kerran vuonna 1999 rokotetuista broileriparvista Keski-Kaliforniassa. Cal99:n genomin S1-hypervariaabeli alue oli läheisimmin sukua Arkansasin (Ark) serotyypin viruksille. Tässä tutkimuksessa Cal99:n koko genomi sekvensoitiin, ja rakenneproteiinigeenejä verrattiin yleisesti käytettyjen IBV-rokotteiden geeneihin sekä eri puolilla maailmaa luonnollisesti esiintyneistä taudinpurkauksista saatujen isolaattien geeneihin mahdollisen geneettisen materiaalin lähteiden selvittämiseksi. Sekvenssivertailun perusteella prototyyppi Cal99-virus on samankaltainen kuin apatogeeninen ArkDPI-virus lukuun ottamatta S1-geeniä ja S2- ja M-rakenteisen proteiinigeenin sekvenssiosuuksia, jotka ovat enemmän sukua Connecticutin (Conn) ja Massachusettsin (Mass) kantojen viruksille. Oletamme, että nämä kaksi fragmenttia ovat peräisin Conn-viruksesta ja Mass-viruksesta ja että ne on sisällytetty virukseen, joka on suurelta osin peräisin ArkDPI-viruksesta. Koska Ark-, Conn- ja Mass-kantoja on käytetty samanaikaisesti elävinä rokotteina Kaliforniassa, sekä pistemutaatiot että rokotekantojen välinen rekombinaatio ovat saattaneet vaikuttaa Cal99-varianttiviruksen syntyyn. Kuuden Cal99-isolaatin rakenneproteiinigeenien analyysi osoitti, että tämän serotyypin virukset voivat poiketa toisistaan huomattavasti muiden kuin S1-rakenteisten geenien osalta. Lopuksi teimme Cal99:llä haastamistutkimuksen ja osoitimme, että virus aiheuttaa myöhään alkavaa hengitystiesairautta, jonka vakavuus on verrattavissa M41 IBV -haastekannan vakavuuteen.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen California 99 (Cal99) -muunnoksen genotyyppinen ja fenotyyppinen karakterisointi.

**Esimerkki 1.6211**

ja subtrooppisissa maissa, ja se on merkittävä kansanterveydellinen huolenaihe ja sosioekonominen taakka. On kiireellisesti kehitettävä viruslääkkeitä, jotka voivat tehokkaasti vähentää dengueviruksen (DENV) replikaatiota ja vähentää viruskuormaa. Niklosamidi, ihmisille hyväksytty parasiittilääke, on äskettäin tunnistettu tehokkaaksi viruslääkkeeksi useita pH-riippuvaisia viruksia, myös flaviviruksia, vastaan. Tässä paljastamme, että matalan pH:n solunsisäisten osastojen neutralointi niklosamidilla vaikuttaa DENV:n infektiokierron useisiin vaiheisiin. Erityisesti niklosamidin aiheuttama endosomaalinen neutralointi ei ainoastaan estä viruksen RNA:n replikaatiota, vaan vaikuttaa myös DENV-partikkelien kypsymiseen, jolloin ne eivät ole enää infektiivisiä. Havaitsimme, että niklosamidin aiheuttama endosomaalinen neutralointi esti E-glykoproteiinin konformaatiomuutokset flavivirusten virionin pinnalla, mikä johti ei-infektiivisten epäkypsien virushiukkasten vapautumiseen isäntäsoluista, joissa oli pilkkomaton pr-peptidi. Kokonaisuudessaan havaintomme tukevat niklosamidin mahdollista käyttöä viruslääkkeenä flavivirustartuntoja vastaan ja tuovat esiin lääkkeen aiemmin luonnehtimattoman vaikutusmekanismin. Dengue-virus (DENV) on merkittävä hyttysten levittämä patogeeni, joka aiheuttaa merkittävää kansanterveydellistä ja sosioekonomista taakkaa laajoilla alueilla trooppisissa ja subtrooppisissa maissa 1,2 . On olemassa neljä erilaista serotyyppiä, DENV-1 - DENV-4, joita levittävät pääasiassa Aedes-lajin hyttyset, jotka leviävät jatkuvasti uusille maantieteellisille alueille ympäri maailmaa 3 . Maailman terveysjärjestö arvioi, että DENV-infektioiden esiintyvyys on 50-100 miljoonaa tapausta vuodessa; äskettäisen maailmanlaajuisen arviointitutkimuksen mukaan kuitenkin 390 miljoonaa DENV-infektiota tapahtuu vuosittain, joista 96 miljoonassa tapauksessa on selviä oireita 2 . DENV-infektio aiheuttaa monenlaisia kliinisiä oireita akuutista kuumeisesta sairaudesta (denguekuume) hengenvaaralliseen verenvuotokuumeeseen/dengueshokki-oireyhtymään 1 . Toistaiseksi kliinisesti hyväksyttyjä hoitovaihtoehtoja DENV-tartunnan saaneiden potilaiden hoitoon ei ole vielä olemassa. DENV on vaipallinen, yksisäikeinen, positiivisen entsyymin omaava RNA-virus, joka kuuluu Flavivirus-sukuun Flaviviridae-heimoon 4 . Flavivirus-sukuun kuuluu monia tärkeitä uusia arboviruksia, kuten Japanin enkefaliittivirus, Länsi-Niilin virus ja zikavirus (ZIKV). ZIKV-infektio on viime aikoina noussut maailmanlaajuiseksi kansanterveydelliseksi huolenaiheeksi, koska siihen liittyy vastasyntyneiden mikrokefalia 5,6 ja neurologisia seurauksia, kuten Guillain-Barrén oireyhtymä, meningoenkefaliitti ja myeliitti tartunnan saaneilla aikuisilla 6-10 . Flaviruksen genomi on noin 11 kb pitkä, ja se koodaa polyproteiinia, jota solu- ja virusproteaasit prosessoivat kolmeksi rakenteelliseksi (kapsidi [C], premembraani [prM] ja kuori [E]) ja seitsemäksi ei-rakenteelliseksi proteiiniksi (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, www.nature.com/scientificreports www.nature.com/scientificreports/ ja NS5) 11,12 . Flavivirusinfektio käynnistyy viruksen kiinnittymisestä solureseptoriin plasmakalvolla, jota seuraa reseptorivälitteinen endosytoosi ja viruspartikkelien kulkeutuminen endosomeihin 13, 14 . Viruskalvon fuusio endosomaalisen kalvon kanssa käynnistyy viruksen altistuessa endosomien matalan pH:n ympäristölle, jonka kautta viruksen genomi vapautuu sytoplasmaan 15-19 . RNA:n replikaation ja proteiinien translaation jälkeen epäkypsät virionit, jotka sisältävät prM-proteiineja, kootaan endoplasmisessa retikulumissa (ER) ja kypsyvät läpäisemällä trans-Golgi-verkon (TGN) happaman ympäristön, jolloin E-proteiinit kokevat konformaatiomuutoksia ja furiini-endoproteaasit pilkkovat pr-peptidit, minkä jälkeen jälkeläisvirionit vapautuvat isäntäsolusta 20-24 . On hyvin todettu, että happaman TGN-ympäristön neutralointi estää furiinin pilkkomisen, jolloin syntyy epäkypsiä hiukkasia, jotka sisältävät pilkkomattomia prM-proteiineja [25] [26] [27] . Nämä epäkypsät partikkelit eivät ole infektiivisiä, koska pilkkomattomat prM-peptidit estävät viruksen E-proteiinien matalan pH:n aiheuttamat konformaatiomuutokset, jotka ovat välttämättömiä sitoutumiselle solun pintaan sekä viruksen kalvofuusion soluun tunkeutumisen aikana 23, 26, 28, 29 . Niinpä useat tutkimukset ovat osoittaneet, että lysosomotrooppisilla aineilla, kuten klorokiinilla, on vaatimaton viruslääkkeellinen vaikutus pH-riippuvaisia viruksia, myös flaviviruksia, vastaan häiritsemällä endosomaalista fuusiota ja furiinista riippuvaista kypsymistä in vivo ja in vitro 23,30-32 . Hiljattain niklosamidi, Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymä ihmisillä käytettävä parasiittilääke 33-35 , on todettu tehokkaaksi viruslääkkeeksi useita pH-riippuvaisia viruksia vastaan, kuten ihmisen rinoviruksia ja influenssavirusta 36 , vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää aiheuttavaa koronavirusta 37 , Chikungunya-virusta 38 ja flaviviruksia vastaan [39] [40] [41]. Näissä tutkimuksissa ehdotettiin, että niklosamidin laaja viruslääkkeellinen aktiivisuus liittyy endolysosomaalisen pH:n neutralointiin, joka häiritsee pH-riippuvaista kalvofuusiota, joka on kriittinen vaihe viruksen pääsyn kannalta 36 . Tuoreessa tutkimuksessa Kao ym. 41 määrittivät endosomaalisen happamuuden poiston estävän roolin DENV:n viruksen genomin replikaatiossa ja päällysteen poistossa mutta ei viruksen elinkaaren myöhemmissä vaiheissa. Näin ollen endosomaalisten lokeroiden niklosamidin aiheuttaman neutraloinnin mahdollinen vaikutus DENV:n infektiokierron myöhempiin vaiheisiin on vielä selvittämättä. Tässä tutkimuksessa tutkimme ja vahvistimme, että matalan pH:n solunsisäisten lokeroiden neutralointi niklosamidilla vaikuttaa DENV:n infektiosyklin useisiin vaiheisiin. Tietomme osoittavat, että niklosamidin aiheuttama endosomaalinen neutralisaatio estää viruksen genomin vapautumisen ja replikaation sekä DENV-partikkelien kypsymisen tehden siitä ei-infektiivisen. Erityisesti havaitsimme, että niklosamidin aiheuttama endosomaalinen neutralointi estää E-glykoproteiinien konformaatiomuutokset sekä DENV:n että ZIKV:n virionin pinnalla, mikä johtaa epäkypsien viruspartikkelien vapautumiseen, joissa on puhdistamaton pr-peptidi, ja estää niitä infektoimasta uusia isäntäsoluja. Yhdessä havaintomme tukevat niklosamidin mahdollista käyttöä viruslääkkeenä flavivirusinfektioita vastaan ja tuovat esiin lääkkeen aiemmin luonnehtimattoman vaikutusmekanismin. Scientific RepoRts | (2019) 9:8682 | https://doi.

**Tulos**

2 konvergentti Uusia virustartuntoja käsittelevä tutkimuskeskus

**Esimerkki 1.6212**

Tässä asiakirjassa kuvataan ehdotettua strategista rokotusvälinettä (SVF), jonka tarkoituksena on tarjota Yhdistyneelle kuningaskunnalle valmiudet vastata uusiin ja esiin nouseviin tautiuhkiin. Se tukisi rokotteiden valmistusteollisuutta kehittämällä asiantuntemusta ja teknologiaa, joiden avulla voitaisiin valmistaa nopeasti pieniä rokote-eriä hätätilanteessa käytettäväksi esimerkiksi bioterrorismin ja uusien tautien aiheuttajia vastaan. Rokotuslaitoksella olisi harvinainen kyky työskennellä vaarallisten taudinaiheuttajien kanssa suljetuissa tiloissa, mikä mahdollistaisi inaktivoitujen ja elävien rokotteiden valmistuksen, mikä olisi vaikeaa tavanomaisessa laitoksessa. Laitoksen tuotantoon kuuluu rokotekandidaatteja ja valmistusprotokollia teollisuudelle siirtämistä varten, pieniä rokote-eriä hätätilanteissa tai kliinisissä kokeissa käytettäväksi sekä rokotteiden vertailustandardeja. Laitoksessa voitaisiin myös valmistaa pieniä eriä kokeellisia rokotteita ja kansanterveysrokotteita Yhdistyneelle kuningaskunnalle ja kehitysmaille, jolloin voitaisiin tehdä kliinisiä kokeita keskeisiä tauteja vastaan. Crown

**Tulos**

Strateginen rokotuslaitos Yhdistyneelle kuningaskunnalle

**Esimerkki 1.6213**

Siipikarjatuotanto on tärkeä elinkeino Galápagossaarten saariston asutuilla saarilla. Sekä pienimuotoinen kotipihakanaloiden että laajamittainen broilerituotanto on viime aikoina lisääntynyt voimakkaasti, mikä liittyy ihmisväestön ja matkailuelinkeinon kasvuun. Siipikarjatuotannon lisääntyessä on ilmaistu huolta siitä, että tautien siirtymisriski kanoista Galápagossaarten alkuperäisiin lintulajeihin kasvaa, sillä ne saattavat olla vain vähän vastustuskykyisiä kulkeutuneita taudinaiheuttajia vastaan [Wikelski, M., Foufopoulos, J., Vargas, H., Snell, H., 2004. Galápagossaarten linnut ja taudit: vierasperäiset taudinaiheuttajat uhkana saarilajeille. Ecology and Society 9(5). Saatavissa: URL:http://www.ecologyandsociety.org/vol9/iss1/art5]. Tässä tutkimuksessa arvioidaan kanan tautien aiheuttamia riskejä Galápagossaarten endeemisille ja alkuperäisille lintulajeille perustuen empiiriseen näyttöön saarilla olevissa kanoissa esiintyvistä taudinaiheuttajista ja kirjallisuuskatsaukseen näiden taudinaiheuttajien vaikutuksista luonnonvaraisiin lajeihin. Kotieläiminä pidetyissä kanapopulaatioissa havaitut taudinaiheuttajat, jotka aiheuttavat välitöntä huolta lintujen suojelusta, ovat Newcastlen tauti, Mycoplasma gallisepticum ja proventrikulaarinen loinen Dispharynx sp. Newcastlen tauti (avian paramyxovirus-1) on välitön uhka Galápagossaarten pingviineille (Spheniscus mendiculus), merimetsoille (Phalacrocorax harrisi) ja lokkilokeille (Larus fuliginosus), joiden populaatiot ovat hyvin pieniä (alle 1500 yksilöä kussakin). Lisäksi broilerikasvattamoiden roskat voivat vaikuttaa paikallisten ekosysteemien ekologisiin prosesseihin. Galápagossaarilla tarvitaan kiireellisesti parempia siipikarjan bioturvallisuustoimenpiteitä lintujen tautien hallitsemiseksi, mutta näiden strategioiden kehittämiseen liittyy poliittisia, sosiaalisia ja taloudellisia haasteita. 

**Tulos**

Galápagossaarten saariston alkuperäislinnuille aiheutuvien riskien arviointi kanojen ja niiden taudinaiheuttajien vaikutuksesta.

**Esimerkki 1.6214**

Taustaa: Broilereilla ja munivilla kanoilla on vuodesta 2008 lähtien esiintynyt etenevä keuhkokuume. Tauti puhkeaa kuoriutumisen jälkeisenä ensimmäisenä päivänä ja kestää yli 30 päivää, mikä aiheuttaa noin 70 prosentin sairastuvuuden ja 30 prosentin kuolleisuuden broilereissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli eristää ja tunnistaa taudinaiheuttajat, jotka aiheuttavat etenevän keuhkokuumeen, ja luoda eläinmalli lääkkeiden seulontaa varten. Tulokset: Tässä tutkimuksessa kerättiin 193 seeruminäytettä kahdeksalta tehotilalta viidestä Kiinan maakunnasta ja analysoitiin. Kliininen tutkimuksemme osoitti, että 65,2-100 prosenttia siitosbroilereista, siitoskananpoikasista, broilereista ja munivista kanoista oli seropositiivisia ORT-vasta-aineiden suhteen. Kahdeksalta tehotilalta tunnistettiin kuusi ORT-isolaattia PCR:llä ja biokemiallisilla määrityksillä, ja kaksi H9N2-virusta eristettiin. Newcastlen tautivirusta (NDV) ja tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusta (IBV) ei havaittu. Tyypillistä keuhkokuumetta ja ilmasakkuliittia havaittiin sekä broilereilla, jotka oli inokuloitu vatsansisäisesti pelkällä ORT-isolaatilla, että niillä broilereilla, jotka olivat saaneet samanaikaisen tartunnan ORT- ja H9N2-virusisolaateilla. Eloonjäämisaste oli 30, 20, 70, 50 ja 90 prosenttia linnuilla, jotka oli rokotettu ORT+H9N2-viruksella, ORT:llä ja sen jälkeen H9N2-viruksella, H9N2-viruksella ja sen jälkeen ORT:llä, ja vastaavasti ORT:llä tai pelkällä H9N2-viruksella. Päätelmät: Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että kotieläiminä pidetyn siipikarjan ORT-tartuntoja on esiintynyt Kiinassa usein. ORT-tartunta voi aiheuttaa suurempia taloudellisia tappioita ja kuolleisuutta, jos mukana on myös H9N2 AIV. Vaikka ORT- ja H9N2-viruksen eristämisestä on raportoitu aiemminkin, siipikarjan samanaikaisia tartuntoja näillä kahdella taudinaiheuttajalla ei ole raportoitu. Tämä on ensimmäinen raportti ORT- ja H9N2-viruksen samanaikaisesta tartunnasta broilereissa, ja tämä samanaikainen tartunta liittyy todennäköisesti Kiinassa puhjenneeseen broilerien ilmasakkulitis-epidemiaan, joka on aiheuttanut suuria taloudellisia tappioita.

**Tulos**

Broilereiden samanaikainen tartuttaminen Ornithobacterium rhinotracheale -bakteerilla ja H9N2-lintuinfluenssaviruksella.

**Esimerkki 1.6215**

Epidemioiden havaitsemisessa yksi keskeisistä kysymyksistä on tarve käsitellä varhaisen puhkeamisen signaalien heikkoutta, koska tämä aiheuttaa sen, että havaintomalli ei ole yhtä vankka, kun havaitsematta jääneet epidemiamallit poikkeavat koulutetun mallin malleista. Tämän seurauksena syntyy epätasapaino korkean havaitsemisasteen ja alhaisen väärien hälytysten määrän välillä. Tämän ongelman ratkaisemiseksi tässä tutkimuksessa ehdotetaan uutta taudinpurkauksen havaitsemismallia, joka perustuu vaarateoriaan; se on biohenkinen menetelmä, joka jäljittelee sitä, miten ihmiskeho taistelee taudinaiheuttajia vastaan. Ehdotamme kumulatiiviseen summaan ja kumulatiiviseen kypsän antigeenin kontaktiarvoon perustuvaa signaalin formalisointimenetelmää, joka sopii taudinpurkauksen ominaisuuteen ja vaarateoriaan. Kahteen taudinpurkaukseen, dengue- ja SARS-tautiin, sovelletaan vaarateorian algoritmia; nimittäin dendriittisolualgoritmia. Mallin arvioimiseksi käytetään neljää mittaustapaa: havaitsemisaste, spesifisyys, väärien hälytysten määrä ja tarkkuus. Kokeiden perusteella ehdotettu malli on muita havaintomenetelmiä parempi ja osoittaa merkittävää parannusta molempien tautien havaitsemisessa. Tulokset osoittavat, että ehdotetun immuunimallin kestävyys kasvaa, kun käsitellään epäjohdonmukaisia taudinpurkaussignaaleja. Malli kykenee havaitsemaan uusia tuntemattomia taudinpurkauksia ja erottamaan taudinpurkauksen puhjenneet tapaukset taudinpurkauksen ulkopuolisista tapauksista tasaisen korkealla havaitsemisasteella, korkealla herkkyydellä ja alhaisemmalla väärien hälytysten osuudella jopa ilman harjoitteluvaihetta.

**Tulos**

Vaarateoriaan perustuva taudinpurkauksen havaitsemismalli

**Esimerkki 1.6216**

Taustaa. Yksi terveys on käsite, jonka kansainväliset järjestöt ja tieteelliset elimet hyväksyivät virallisesti vuonna 1984. Se on käsite, jonka mukaan ihmisen, eläinten ja ympäristön osatekijät yhdistetään, jotta voidaan vastata maailmanlaajuisiin terveyshaasteisiin, joilla on ekologinen yhteys toisiinsa. Menetelmät. Käytettävissä olevasta kirjallisuudesta tehtiin poikkileikkaustutkimus tammikuusta 1984, jolloin yhden terveyden käsite hyväksyttiin, joulukuuhun 2012 asti, jotta voitiin tutkia yhden terveyden lähestymistavan merkitystä zoonoosien suhteen. Sisäänottokriteereihin kuuluivat julkaisut, ammatilliset esitykset, rahoitusmäärärahat, viralliset dokumentaatiokirjat ja kirjan luvut, ja poissulkukriteereihin kuuluivat tarkastelujakson ulkopuolella kirjoitetut viittaukset. Tulokset. Kaikkiaan 737 lähdettä täytti sisäänottokriteerit ja otettiin huomioon tässä katsauksessa. Resurssit osoittivat jatkuvaa noususuuntausta vuosina 2006-2012. Vallitsevina resursseina olivat lehtijulkaisut, joissa ympäristöterveys oli yksi merkittävimmistä terveysalan painopistealueista. Myös teosten jakautuminen kehittyneisiin maihin painottui. Kaikki vuosien, resurssien, soveltamisalojen ja maan sijainnin luokat poikkesivat keskiarvoista ( = 0,000). Aloitevuosi, laajuus ja maan sijainti osoittivat riippuvuussuhdetta ( = 0,022, = 0,003 ja = 0,021). Päätelmät. Tuloksemme osoittavat, että yhden terveyden käsitteen omaksuminen on lisääntynyt nopeasti erityisesti kehittyneissä maissa viimeisten kuuden vuoden aikana. Tämän lähestymistavan edut ja hyödyt zoonoosien torjunnassa ovat moninaiset, mutta kehitysmaissa, joissa zoonoosien vaikutukset ovat suurimmat, niitä ei näytä vielä omaksuttavan.

**Tulos**

Zoonoosit ja yksi terveys: Kirjallisuuskatsaus

**Esimerkki 1.6217**

Norovirusepidemioiden torjunta perustuu tehostettuihin hygieniatoimenpiteisiin, kuten käsienpesuun, pintojen puhdistamiseen, kertakäyttöisten paperipyyhkeiden käyttöön ja erillisten käymälöiden käyttöön sairaille ja terveille henkilöille. Niiden tehokkuudesta norovirusinfektioiden leviämisen rajoittamisessa tiedetään kuitenkin vain vähän. Analysoimme norovirusepidemioita seitsemällä leirillä Alankomaissa vuonna 2004 järjestetyillä kansainvälisillä partiojamboree-tapahtumilla. Hygieniatoimenpiteiden toteuttamisen yhteydessä lisääntymismäärä väheni 84,8 prosenttia (95 prosentin ennustusväli 81,2-86,6 prosenttia). Tämä vähennys oli odottamattoman suuri, mutta silti alle norovirusepidemian hillitsemiseen tarvittavan vähennyksen. Noroviruksen leviämisketjun katkaisemiseksi tarvitaan vielä tiukempia valvontatoimenpiteitä.

**Tulos**

Tehostetut hygieniatoimenpiteet ja Noroviruksen leviäminen taudinpurkauksen aikana

**Esimerkki 1.6218**

TaqMan-tekniikkaan perustuva reaaliaikainen RT-PCR-määritys kehitettiin nautoja infektoivien pestivirusten eli naudan virusripuliviruksen (BVDV 1), BVDV-2:n ja uusien HoBi-lajien pestivirusten nopeaa ja herkkää havaitsemista varten. Määritys oli lineaarinen ja toistettavissa, ja sillä pystyttiin havaitsemaan vain 10 viruksen RNA-kopiota. Reaaliaikaisella RT-PCR-analyysillä 986 biologisesta näytteestä, jotka oli kerätty nautakarjasta, jolla oli pestivirustartuntaan viittaavia kliinisiä oireita, ja eläimistä, jotka oli rekrytoitu pestivirusten seurantaohjelmaan, havaittiin 165 pestiviruspositiivista näytettä, mukaan lukien 6 näytettä, 2 nenänäytettä ja 4 EDTA-verinäytettä, jotka osoittautuivat negatiivisiksi geelipohjaisella 5 UTR:ään kohdistuvalla RT-PCR-määrityksellä. Kehitetty TaqMan-määritys on uusi luotettava ja tehokas väline kaikkien nautaeläimissä esiintyvien pestivirusten aiheuttamien infektioiden nopeaan ja herkkään diagnosointiin, ja se on siten hyödyllinen laajoissa valvontaohjelmissa maantieteellisillä alueilla, joilla HoBi-tyyppisiä pestiviruksia esiintyy yhdessä BVDV-1:n ja BVDV-2:n kanssa.

**Tulos**

TaqMan-määrityksen kehittäminen kaikkien nautoja infektoivien pestivirusten, myös uusien HoBi-kantojen, herkkää havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.6219**

Vastikään eristetyn hiiren enterokoronaviruksen (DVIM) hemagglutinaatio- (HA) ja reseptorituhoentsyymi (RDE) aktiivisuudet kuvataan. DVIM agglutinoi hiiren tai rotan punasoluja (RBC) 4 °C:ssa. 37 °C:ssa agglutinaatio kumoutui nopeasti. Hiiren punasoluja käytettäessä optimaalinen pH-arvo HA:lle on 6,5 ja RDE:lle 7,3. Hemagglutinaatiota ])VIM:llä ei estänyt RBC-solujen esikäsittely Vibrio cholerae -filtraatilla tai esikäsittely influenssa-A-neuraminidaasilla. Näin ollen RBC-veriviljelysolujen DVIM-reseptorit eroavat influenssa-A:n reseptoreista, ja DVIM:n RDE-aktiivisuus vaikuttaa erityisesti tähän reseptoriin. Lisäksi DVIM-polypeptidien analyysi osoitti, että virionit sisältävät viisi pääpolypeptidiä, VP1 (M.W. 139 000), VP2 (68 000), VP3 (53 000), VP4 (38 000), VP5 (22 000), ja kaksi sivupolypeptidiä, V P l a (110 000) ja V P l b (100 000). Bromelaiini sulatti VP1:n ja VP1 b:n, mikä viittaa siihen, että ne muodostavat pintaglykoproteiinit.

**Tulos**

Archives of Virology Hemaflutination and Structural Polypeptides of a New Coronavirus Assoeiated with Diarrhea in Infant Mice

**Esimerkki 1.6220**

Klassinen sikarutto aiheuttaa suuria tappioita sikataloudessa, ja taudin vakavuusaste vaihtelee. Tehokkaita eläviä heikennettyjä rokotteita klassista sikaruttovirusta (CSFV) vastaan käytetään rutiininomaisesti endeemisissä maissa. Vaikka näillä alueilla on toteutettu intensiivisiä rokotusohjelmia yli 20 vuoden ajan, klassista sikaruttoa ei ole kuitenkaan saatu hävitettyä. Näillä alueilla tehdyt molekyyliepidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että kentällä kiertävä virus on kehittynyt rokotteen immuunivasteen aiheuttaman positiivisen valintapaineen vaikutuksesta, mikä on johtanut uusiin heikennettyihin virusvariantteihin. Ryhmämme äskettäinen työ osoitti, että suuri osa jatkuvasti tartunnan saaneista porsaista voi syntyä varhaisessa postnataalisessa vaiheessa vähä- ja kohtalaisen virulenttien CSFV-kantojen tartuttamisesta. Tässä tutkimuksessa selvitimme immuunivastetta sikakolera lapinvirusrokotteelle (HCLV), C-kannalle, kuuden viikon ikäisillä persistentisti infektoituneilla sioilla syntymän jälkeisen infektion jälkeen. Kontrollina rokotettiin CSFV-negatiivisia sikoja. Humoraalisia ja interferoni-gamma-vasteita sekä CSFV:n RNA-kuormitusta seurattiin 21 päivän ajan rokotuksen jälkeen. Rokoteviruksen RNA:ta ei havaittu seeruminäytteissä ja nielurisoissa CSFV:llä postnataalisesti persistentisti infektoituneista sioista 21 päivän ajan rokotuksen jälkeen. E2-spesifistä vasta-ainevastausta tai neutraloivia vasta-ainetittereitä ei myöskään havaittu CSFV:llä pysyvästi tartunnan saaneissa rokotetuissa eläimissä. Myöskään IFN-gammaa tuottavia soluvastauksia CSFV:tä tai PHA:ta vastaan ei havaittu. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen raportti, jossa osoitetaan, että rokotusvaste puuttuu CSFV:llä pysyvästi infektoituneilla sioilla.

**Tulos**

Elävän heikennetyn rokotteen teho klassisen sikaruttoviruksen synnytyksen jälkeen sitkeästi tartunnan saaneissa sioissa

**Esimerkki 1.6221**

Keuhkojen pinta-aktiivisen aineen lipidikoostumus on erilainen kuin minkään muun kehon nesteen. Tämä solunulkoinen lipidivarasto on myös ainutlaatuisen altis, koska se altistuu suoraan ja jatkuvasti ympäristön hapettimille, tulehdusaineille ja patogeeneille. Historiallisesti suurin huomio on kiinnitetty surfaktantin biofysikaalisiin ominaisuuksiin, jotka vähentävät pintajännitystä ilman ja nesteen rajapinnassa. Viime aikoina surfaktantin lipidit on myös tunnustettu bioaktiivisiksi molekyyleiksi, jotka ylläpitävät immuunijärjestelmän rauhallisuutta keuhkoissa, mutta jotka voivat myös muuttua hengitysympäristön vaikutuksesta neolipideiksi, jotka välittävät keskeisiä tehtäviä tulehduksessa, immuniteetissa ja fibroosissa. Tässä katsauksessa keskitytään kahden natiivien surfaktanttilipidien luokan, glyserofosfolipidien ja sterolien, sekä niitä vastaavien hapettuneiden lajien, hapettuneiden glyserofosfolipidien ja oksysterolien, tehtäviin tulehdus- ja infektiosairauksissa. Tuomme esiin todisteita siitä, että surfaktantin koostumus on herkkä kiertäville lipoproteiineille ja että alveolien lipidimiljöö olisi siten tunnustettava herkäksi ruokavaliolle ja yleisille systeemisille aineenvaihduntahäiriöille. Keskustelemme myös kiehtovista todisteista, jotka viittaavat siihen, että hapettuneet surfaktantin lipidit saattavat edustaa immuniteetin ja kudoshomeostaasin välistä evolutiivista yhteyttä, joka syntyi alkukehässä. Kaiken kaikkiaan syntyy kuva, jonka mukaan keuhkojen ainutlaatuinen ympäristöherkkyys yhdessä sen ainutlaatuisten solunulkoisten lipidivaatimusten kanssa on saattanut tehdä tästä elimestä sekä evolutiivisen solmukohdan että lipidien ja immuunijärjestelmän ristikkäisen vuorovaikutuksen moottorin.

**Tulos**

PERSEKTIIVI Surfaktanttilipidit isännän ja ympäristön rajapinnalla Tulehduksellisen keuhkosairauden metaboliset sensorit, tukahduttajat ja tehostajat

**Esimerkki 1.6222**

Esitetään katsaus fysiologisesti ja patologisesti esiintyvistä ja viruksen aiheuttamista monitumaisista jättiläissoluista (MNGC) saatavilla oleviin ultrastruktuuritietoihin. Aluksi keskitytään luun osteoklastiin, luustolihaksen myotubiin ja istukan syncytiotrofoblastiin. Keskustellaan MNGC:iden laajasta esiintymisestä monissa patologisissa tilanteissa ja korostetaan makrofagin laajaa osallistumista tulehdusreaktioihin. Monet virukset tuottavat solufuusioita in vivo ja in vitro, kun soluviljelmiä infektoidaan. Tästä annetaan useita esimerkkejä. Virusfuusio "ulkopuolelta" ja virusfuusio "solun sisältä" erotetaan selvästi toisistaan. Eläinten ja ihmisten retrovirusten sytopatiaa aiheuttavaa vaikutusta (CPE) käsitellään varsin yksityiskohtaisesti. HIV-1:n in vivo ja in vitro aiheuttama lymfosyyttisten ja makrofagien MNGC:ien muodostuminen käsitellään laajasti. Keskustellaan makrofagi-/mikrogliaperäisten aivojen MNGC:iden mahdollisesta merkityksestä AIDS-dementian solutason piirteenä. Esitetään uusi hypoteesi, joka liittyy endogeenisen C-tyypin retroviruksen mahdolliseen rooliin invasiivisten istukan sytotrofoblastien fysiologisessa fuusioinnissa syncytiotrofoblastin luomiseksi. Keskustellaan tällaisen tapahtuman evolutiivisesta ja kehityksellisestä merkityksestä istukkanisäkkäiden evoluution kannalta. MNGC:n muodostumisen mahdollinen merkitys T-lymfosyyttien CD4 ÷ -populaation köyhtymisessä in vivo AIDSiin liittyvän kompleksin ja AIDSin kliinisessä etenemisessä liittyy HIV-I:n voimakkaaseen fusogeeniseen vaikutukseen soluviljelmiä infektoitaessa.

**Tulos**

Monitumallisten jättiläissolujen ultrastruktuuri

**Esimerkki 1.6223**

Maahanmuuttajat ja muut liikkuvat henkilöt, kuten siirtotyöläiset ja turvapaikanhakijat, ovat nykyisin kasvava maailmanlaajuinen väestöryhmä, jolla on kasvava sosiaalinen, demografinen ja poliittinen merkitys. Siirtolaisväestön lähtöpaikan ja määränpään välillä on usein eroja erityisesti terveyteen vaikuttavien tekijöiden osalta. Näiden erojen vaikutuksia voidaan havaita sekä yksilö- että väestötasolla. Terveys- ja sairauseroihin perustuva muuttoliike vaikuttaa tiettyjen sairauksien epidemiologiaan maailmanlaajuisesti ja maahanmuuttajia vastaanottavissa maissa. Vaikka erityiset sairauksiin perustuvat tulokset voivat vaihdella maahanmuuttajaryhmän ja -paikan mukaan, yleisiä epidemiologisia periaatteita voidaan soveltaa kaikkiin tilanteisiin, joissa yksilöiden määrä liikkuu sairauksien esiintyvyyserojen välillä. Maahanmuuttajien terveyteen liittyvät toimet on perinteisesti suunniteltu kansallisia sovelluksia varten, eikä niissä ole ollut yhtenäistä kansainvälistä näkökulmaa. Nykyisiin ja tuleviin muuttoliikkeeseen liittyviin terveyshaasteisiin voidaan vastata tehokkaammin maailmanlaajuisten yhteistyöhankkeiden avulla. Tässä asiakirjassa tarkastellaan epidemiologisia suhteita, jotka johtuvat muuttoliikkeen aiheuttamista terveyseroista, ja kuvataan muuttoliikkeen ja väestön liikkuvuuden kasvavaa roolia maailmanlaajuisessa tautiepidemiologiassa. Esitetään vaikutuksia kansalliseen ja kansainväliseen terveyspolitiikkaan ja ohjelmien suunnitteluun.

**Tulos**

Epidemiologian uudet teemat Muuttoliikkeen terveyden perusperiaatteet: Väestön liikkuvuus ja erot tautien esiintyvyydessä

**Esimerkki 1.6224**

Herpes simplex -viruksen glykoproteiini gC:n kaksi fraktiota eristettiin ja karakterisoitiin immunosorbenttipuhdistuksella, jossa käytettiin gC:n monoelonaalisia vasta-aineita, ja Helix pomatia -leetiinin (HPA) affiniteettikromatografialla. Noin 25 prosenttia glyeoproteiini gC:n populaatiosta osoitti affiniteettia lektiiniin, mikä sopi yhteen N-asetyyligalaktosamiinin esiintymisen kanssa oligosakkaridin loppusokerina. HPA:han sitoutuva gC-populaatio näkyi kahtena elektroforeettisena kaistana, joiden molekyylipainot olivat pienemmät kuin sitoutumattomalla gC:llä. gC-alifraktiolle, jolla ei ollut affiniteettia HPA:han, tehtiin käsittelyjä, joilla pyrittiin desialyloimaan hiilihydraattiosa. Vain 5 prosenttia alun perin reagoimattomasta gC-fraktiosta reagoi HPA:lle käsittelyjen jälkeen, mikä viittaa siihen, että sialiinihappo ei peittänyt toiseksi viimeistä edeltävää N-asetyyligalaktosamiinia eikä ollut pääasiallinen syy HPA-affiniteetin puuttumiseen. Tulokset käsittelystä emäksisellä Na BH4:llä osoittivat, että oligosakkaridipeptidisidoksia esiintyy, jotka ovat herkkiä ~-eliminoinnille ja jotka viittaavat O-glykosidiseen sidostyyppiin. Sekä HPA-affiniteettia osoittavan gC:n että gC:n, jolla ei ole HPA-sitomiskykyä, alafraktio osoitti affiniteettia Con A:ta kohtaan, joten N-glykosidisesti ja O-glykosidisesti sidoksissa olevia oligosakkarideja näytti olevan samassa glykoproteiinissa. Esitettyjen tulosten perusteella oletamme, että HSV:n glykosylaatio voi johtaa ainakin kahteen gtyeoproteiini gC:n populaatioon, joista toisessa oligosakkaridien N-asetyyligalaktosamiinijäämät ovat 0-glykosidisesti sidoksissa polypeptidiin ja toisessa ei ole affiniteettia HPA:han. Molemmat gC-populaatiot sisältävät kuitenkin samankaltaisia osuuksia oligosakkarideja, jotka ovat korkean 0304-8608/83/0076/0025/$ 02.80 S. OLOFSSO~ et al. : mannoosi- tai kompleksityyppisiä ja joilla on N-glykosidisia hiilihydraatti-peptidisidoksia, kuten niiden affiniteetti Con A:han osoittaa.

**Tulos**

Archives of Virology Herpes simplex -viruksen glyeoproteiini tiC:n populaatiot, joilla on ja joilla ei ole Mfiniteettiä N-eetyyli-galeetosamiinille spesifiselle leetiinille ot Helix pomatia

**Esimerkki 1.6225**

Kalvopohjainen (M), proteiinipohjainen ELISA-testi kehitettiin sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) havaitsemiseksi. PEDV:n M-geeni ilmentyi Escherichia coli -bakteerissa. Puhdistettua rekombinantti-M-proteiinia käytettiin kaniinien immunisointiin polyklonaalisen vasta-aineen tuottamiseksi. Immunofluoresenssianalyysi osoitti, että anti-PEDV-M-vasta-aine reagoi PEDV-infektoitujen solujen kanssa. Vasta-ainetta käytettiin epäsuoran ELISA-testin kehittämiseen PEDV:n havaitsemiseksi. Muut virukset, sikojen tarttuva gastroenteriittikoronavirus, lintujen tarttuva bronkiittikoronavirus, sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus, klassinen sikaruttovirus ja sikojen pseudorabies-virus, eivät reagoineet.

**Tulos**

Sian epidemiallisen ripuliviruksen M-proteiiniin perustuvan ELISA-testin kehittäminen viruksen osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.6226**

Terveydenhuoltohenkilöstö noudattaa influenssarokotuksia huonosti, koska influenssarokotteen turvallisuudesta ja tehokkuudesta vallitsee vääriä käsityksiä. Ehdotimme prospektiivista koulutustutkimusta, jonka tarkoituksena oli osoittaa terveydenhuollon työntekijöille, että influenssarokote on turvallinen ja että muut hengitystievirukset aiheuttavat hengitystieoireita influenssarokotuksen jälkeisinä kuukausina. 398:lta HCW:ltä kerättiin tietoja haittavaikutuksista, jotka ilmenivät 48 tunnin kuluessa rokotuksesta. Haittavaikutuksista ilmoitti 30 prosenttia terveydenhuoltohenkilöstöstä. Vakavia haittavaikutuksia ei havaittu. 337:n HCW:n osajoukkoa seurattiin neljän kuukauden ajan kahdesti viikossa hengitystieoireiden havaitsemiseksi. RV diagnosoitiin suoralla immunofluoresenssimäärityksellä (DFA) ja reaaliaikaisella PCR:llä oireilevista HCW:stä. Influenssa A todettiin viidessä hengitystieoireiden episodissa (5,3 %) ja muu RV 26 episodissa (27,9 %). Influenssan ja muun RV:n esiintymistiheys oli 4,3 ja 10,8 episodia 100:aa HCW-kuukautta kohti. Tämän tutkimuksen valistuksellinen luonne voi saada HCW:t suhtautumaan myönteisemmin influenssarokotuksiin.

**Tulos**

Väärinkäsitysten torjuminen terveydenhuoltohenkilöstön influenssarokotusten noudattamisen parantamiseksi: Koulutushanke

**Esimerkki 1.6227**

Lisääntymisluvuilla, jotka määritellään tyypillisen tapauksen tartuttamien ihmisten lukumäärän keskiarvoina, on keskeinen rooli tartuntatautiepidemioiden seurannassa. Tämän asiakirjan tavoitteena on kehittää menetelmiä lisääntymislukujen arvioimiseksi, jotka ovat niin yksinkertaisia, että niitä voidaan soveltaa rajallisilla tiedoilla tai reaaliaikaisesti taudinpurkauksen aikana. Esittelen yksilöllisen lisääntymisluvun uuden estimaattorin, joka kuvaa epidemian tilaa tiettynä ajankohtana sen sijaan, että seurattaisiin yksilöitä ajan mittaan, ja käsittelen joitakin mahdollisia etuja. Sitten analysoin kotitalouksien sisäisen ja kotitalouksien välisen tartunnan leviämismallia ja kehitän menetelmän kotitalouksien lisääntymisluvun estimoimiseksi, joka määritellään kunkin tartunnan saaneen kotitalouden tartuttamien kotitalouksien lukumääränä. Menetelmä validoidaan käyttämällä numeerisia simulaatioita influenssan ja tuhkarokon leviämisestä historiallisten tietojen avulla, ja saadaan arvioita näiden virusten mahdollisille uusille epidemioille. Väitän, että kotitalouksien lisääntymisluku on hyödyllinen arvioitaessa sellaisten toimenpiteiden vaikutusta, jotka kohdistuvat kotitalouksiin eristämistä, karanteenia, rokotuksia tai ennaltaehkäisevää hoitoa varten, sekä sellaisten toimenpiteiden vaikutusta, kuten sosiaalinen etäisyys ja koulujen tai työpaikkojen sulkeminen, jotka rajoittavat kotitalouksien välistä tartuntaa.

**Tulos**

Yksilöiden ja kotitalouksien lisääntymislukujen arviointi kehittymässä olevassa epidemiassa

**Esimerkki 1.6228**

Muihin nisäkkäisiin verrattuna lepakot kantavat enemmän zoonoosiviruksia lajia kohti, eivätkä ne osoita taudin oireita tarttuessaan näihin viruksiin. Torjuakseen virustartuntoja lepakot ovat kehittäneet parannettuja mekanismeja, joilla rajoitetaan virusten lisääntymistä ja immunopatologiaa. Lepakoiden virusvastaisten vasteiden molekyyli- ja soluvoimatekijät ovat kuitenkin edelleen suurelta osin arvoitus. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että IRF3:n seriinijäännös on positiivisesti valikoitunut useilla lepakkolajeilla. IRF3 on keskeinen nisäkkäiden synnynnäisten antiviraalisten vasteiden säätelijä. Lepakon IRF3:n seriinijäännöksen korvaaminen ihmisen leusiinijäännöksen kanssa vähensi viruksen vastaista suojaa lepakkosoluissa, kun taas tämän seriinijäännöksen lisääminen ihmisen IRF3:een lisäsi merkittävästi viruksen vastaista suojaa ihmisen soluissa. Tutkimuksemme tarjoaa geneettistä ja toiminnallista näyttöä IRF3:n välittämistä tehostuneista virusvastaisista vasteista lepakoissa ja antaa lisätukea spekulaatioille, joiden mukaan lepakot ovat valinneet positiivisesti useita sopeutumismahdollisuuksia virusvastaiseen immuunivasteeseensa.

**Tulos**

Lepakoiden IRF3:n seriinijäännöksen positiivinen valinta antaa tehostetun antiviraalisen suojan.

**Esimerkki 1.6229**

Geneettisten tekijöiden oletetaan vaikuttavan kissojen tarttuvan vatsakalvotulehduksen (FIP) esiintyvyyteen erityisesti kantakissojen keskuudessa. Todisteet tällaisten tekijöiden olemassaolosta ovat kuitenkin olleet vähäisiä ja lähinnä anekdoottisia. Sen vuoksi etsimme todisteita geneettisestä alttiudesta FIP:lle käyttämällä kissojen suuren tiheyden yksittäisten nukleotidipolymorfismien (SNP) matriiseja genominlaajuisessa assosiaatiotutkimuksessa (GWAS). Birma-kissat valittiin GWAS-analyysin kohteeksi, koska ne ovat hyvin sisäsiittoisia ja kärsivät FIP:n yleisyydestä. DNA 38:sta FIP:hen kuolleesta birmankissasta ja 161:stä terveestä kissasta, jotka olivat peräisin kasvattajilta Tanskasta ja Yhdysvalloista, valittiin genotyypitystä varten käyttäen 63K SNP:tä, jotka jakautuivat kissojen genomiin. Tanskalaiset ja yhdysvaltalaiset birmankissat olivat läheistä sukua, joten populaatiot yhdistettiin ja analysoitiin kahdella tavalla: (1) kaikki tapaukset (FIP) vs. kaikki kontrollit (terveet) iästä riippumatta ja (2) 1½-vuotiaat ja nuoremmat tapaukset (herkimmät) vs. 2-vuotiaat ja vanhemmat kontrollit (vastustuskykyisimmät). Toisen kohortin GWAS-analyysi oli hedelmällisin tapausten ja kontrollikissojen välisten merkittävien genominlaajuisten yhteyksien tunnistamisessa. FIP-alttiuteen liittyviä assosiaatioita tunnistettiin neljä, joista kaksi tunnistettiin molemmissa analyyseissä. Viisi kandidaattigeeniä ELMO1, RRAGA, TNFSF10, ERAP1 ja ERAP2, jotka kaikki liittyvät FIP-viruksen patogeneesistä tiedettyyn, tunnistettiin, mutta mikään yksittäinen assosiaatio ei ollut täysin yhtenevä taudin fenotyypin kanssa. Keskusteltiin GWAS:n tekemiseen kissoilla ja monimutkaisten geneettisten ominaisuuksien tutkimiseen liittyvistä vaikeuksista.

**Tulos**

Geneettinen alttius kissan tarttuvalle vatsakalvotulehdukselle birmankissoilla.

**Esimerkki 1.6230**

Eri aineenvaihduntaprosesseihin osallistuvia proteiineja sisältävien fokaalien ja filamenttien spontaani ja palautuva muodostuminen on yleistä sekä ytimessä että sytoplasmassa. Stressirakeet (SG) ja prosessointirakenteet (PB) kuuluvat uuteen solurakenteiden perheeseen, joka tunnetaan yhteisesti mRNA:n hiljentämisfokaaleina ja joka sisältää tukahdutettuja mRNA:ita ja niihin liittyviä proteiineja. SG:t ja PB:t ovat erittäin dynaamisia, ja ne muodostuvat stressin yhteydessä ja liukenevat, jolloin tukahdutetut mRNA:t vapautuvat solun fysiologiassa tapahtuvien muutosten mukaan. Lisäksi epänormaaleja proteiineja sisältävät aggregaatit ovat yleisiä neurodegeneratiivisissa sairauksissa. Huolimatta näiden supramolekulaaristen aggregaattien kasvavasta merkityksestä erilaisille solutoiminnoille puuttuu luotettava automatisoitu työkalu niiden järjestelmälliseen analysointiin. Tässä raportoidaan MATLAB-skripti nimeltä BUHO, jolla voidaan analysoida solufokuksia korkean läpimenon kuvien avulla. Käytimme BUHOa erillisten kohteiden lukumäärän, koon ja jakautumisen arviointiin siten, että poikkeama manuaalisesti määritetyistä parametreista oli minimaalinen. BUHO käsitteli menestyksekkäästi sekä SG:iden että PB:iden induktiota nisäkäs- ja hyönteissoluissa, jotka altistuvat erilaisille stressiärsykkeille. Käytimme BUHO:ta myös arvioimaan spesifisten mRNA:ta silenoivien, Smaug 1 -pesäkkeiksi (S-foci) kutsuttujen fokaalien dynamiikkaa primaarisissa neuroneissa synaptisen stimulaation yhteydessä. Lopuksi käytimme BUHO:ta analysoidaksemme ehdokasgeenien roolia SG:n muodostumisessa RNAi-pohjaisessa kokeessa. Havaitsimme, että FAK56D, GCN2 ja PP1 säätelevät SG:n muodostumista. PP1:n rooli on konservoitunut nisäkässoluissa PP1:n estäjän salubrinalin vaikutuksen perusteella, ja siihen liittyy translaatiotekijä eIF2a:n defosforylaatio. Kaikki nämä kokeet analysoitiin manuaalisesti ja BUHO:lla, ja tulokset erosivat toisistaan alle 5 % keskiarvosta. Automaattinen analyysi tällä käyttäjäystävällisellä menetelmällä mahdollistaa korkean läpimenon kuvankäsittelyn lyhyessä ajassa tarjoamalla vankan, joustavan ja luotettavan vaihtoehdon työläälle ja joskus toteuttamiskelvottomalle visuaaliselle tarkastelulle. Viittaus: Perez-Pepe M, Slomiansky V, Loschi M, Luchelli L, Neme M, et al. (2012) BUHO: A MATLAB Script for the Study of Stress Granules and Processing Bodies by High-Throughput Image Analysis. PLoS ONE 7(12): e51495.

**Tulos**

BUHO: MATLAB-skripti stressirakeiden ja prosessointikappaleiden tutkimiseen korkean läpimitan kuva-analyysin avulla.

**Esimerkki 1.6231**

Tavoite: Tavoitteena on tutkia ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA)-A- ja -B-alleelien ja HLA-A-B-haplotyyppien jakautumista Lounais-Kiinassa sijaitsevan Yunnanin maakunnan Yi-kansan vähemmistössä. Menetelmät: HLA-A- ja -B-loosien DNA-tyypitys suoritettiin polymeraasiketjureaktioon perustuvalla sekvenssipohjaisella tyypitysmenetelmällä (PCR-SBT) 114:lle satunnaisesti valitulle terveelle Yi-väestöön kuuluvalle henkilölle. HLA-A- ja -B-loosien alleelifrekvenssit laskettiin suoralla laskennalla ja HLA-A-B-haplotyypit arvioitiin odotusmaksimointialgoritmilla.

**Tulos**

HLA-A- ja -B-alleelien ja -haplotyyppien jakaumat Yunnanin etnisen vähemmistön Yi-kansassa Kiinassa: suhde muihin väestöihin \*

**Esimerkki 1.6232**

Autofagia on evolutiivisesti konservoitunut hajoamisprosessi, jota tarvitaan isännän terveyden ylläpitämiseen ja joka helpottaa immuunijärjestelmän tunkeutuvien patogeenien vangitsemista ja poistamista 1,2 . Eukaryoottisolut toimittavat vaarallista ja ei-toivottua sytoplasmamateriaalia lysosomeihin hajotettavaksi kolmen pääreitin kautta: mikroautofagia, chaperonivälitteinen autofagia (CMA) ja makroautofagia 3 . Mikroautofagian aikana lysosomaalisen kalvon invaasiot ottavat suoraan sytoplasmamateriaalia vastaan 4 tai materiaali pääsee suoraan myöhäisten endosomien multivesikulaarisiin kappaleisiin (MVB) 5 . CMA:n aikana sytoplasminen chaperoni välittää LAMP2A:sta (lysosomal-associated membrane protein 2A) riippuvaista taitamattomien proteiinien ottoa 6 . Makroautofagiaan liittyy erikoistunut kaksoiskalvopesikkeli (DMV), jota kutsutaan autofagosomiksi (laatikko 1). Makroautofagia on parhaiten tunnettu autofagian muoto, ja siitä käytetään jäljempänä nimitystä autofagia. Autofagia alkaa sytoplasman proteiinien ja vaurioituneiden organellien sitomisella kupin muotoiseen kaksoiskalvoon, jota kutsutaan eristyskalvoksi (tai fagosfääriksi) ja joka on peräisin eri solukompartimenteista 7 . Epäkypsä eristyskalvo kasvaa ympäröimään nielaistun sisällön ja muodostaa näin autofagosomin, joka myöhemmin sulautuu lysosomin kanssa autolysosomeiksi. Tässä vaiheessa sisältö hajoaa, jotta se voidaan kierrättää ravinteiden loppuessa 8 . Happamoituminen on autofagosomin kypsymisen keskeinen säätelyvaihe, ja se edellyttää vacuolaaristen ATP-massien toimintaa. Autofagia osallistuu erilaisiin fysiologisiin prosesseihin, kuten nälkäkuolemaan, solujen erilaistumiseen ja kehitykseen sekä poikkeavien rakenteiden hajoamiseen, mikä viime kädessä ylläpitää solujen homeostaasia 9 . Lisäksi autofagia on osa isännän stressireaktioita, kuten UPR-vastetta (unfolded protein response) 10 . Koska virusinfektio ja -replikaatio aiheuttavat solustressiä, autofagia on usein infektion sivutuote. Virusinfektion aikana tapahtuva autofagia ei kuitenkaan ole pelkästään passiivinen prosessi. Koska sytoplasmakomponenttien puhdistaminen on autofagian tärkein tehtävä, synnynnäinen immuunijärjestelmä aktivoi autofagian hajottaakseen ja hävittääkseen tunkeutuvat virukset 11 . Lisäksi infektion myöhemmissä vaiheissa autofagia helpottaa antigeenien käsittelyä ja siten adaptiivisten immuunivasteiden induktiota 12,13 . On olemassa valikoivan autofagian muoto, ksenofagia, joka tunnistaa erityisesti solunsisäiset mikro-organismit ja kohdistaa ne autofagosomeihin hajotettaviksi 14 . Huolimatta autofagosomien näennäisesti vaarallisista olosuhteista viruksille, jotkin virukset muuttavat autofagosomin kodikseen lisääntymistään varten. Autofagosomi tarjoaa kalvoon sidotun, suojatun ympäristön jälkeläistensä synnyttämiselle, ja virukset voivat käyttää autofagosomissa syntyviä aineenvaihduntatuotteita ja energiaa replikaatioon. Toinen autofagian tyyppi, lipofagia, on solujen lipidipisaroiden hajoamisreitti, ja virukset voivat myös kaapata tämän prosessin 15 . Lipidipisarat ovat ihanteellinen alusta virionien kokoamiselle, ja virukset voivat suoraan aktivoida lipofagian ylläpitääkseen viruksen replikaatioon tarvittavan korkean ATP-tason. Yhteenvetona voidaan todeta, että nykyiset todisteet viittaavat siihen, että virukset ovat kehittäneet erilaisia strategioita joko torjumaan tai hyödyntämään autofagiaa oman elinkaarensa edistämiseksi. Tässä katsauksessa luodaan yleiskatsaus autofagian toimintaan virustenvastaisena puolustusmekanismina ja keskitytään sitten siihen, miten virukset kumoavat ja Multivesicular bodies (MVB). Endosomien erikoistunut alaryhmä, joka sisältää kalvoon sidottuja intraluminaalisia vesikkeleitä. Taittumaton proteiinivaste (UPR). Solun stressivaste, joka aktivoituu endoplasmiseen retikulumiin kerääntyneiden tai aggregoituneiden proteiinien kertymisen seurauksena. Tiivistelmä | Autofagia on tehokas väline, jolla isäntäsolut puolustautuvat virusinfektioita vastaan. Kaksoiskalvovesikkelit, joita kutsutaan autofagosomeiksi, kuljettavat loukkuun jääneen viruskuorman lysosomiin hajotettavaksi. Autofagia käynnistää synnynnäisen immuunivasteen tekemällä yhteistyötä mallintunnistusreseptorin signaalin kanssa interferonin tuotannon käynnistämiseksi. Se myös hajottaa valikoivasti virushiukkasiin liittyviä immuunikomponentteja. Hajoamisen jälkeen autofagia koordinoi adaptiivista immuniteettia toimittamalla viruksesta peräisin olevia antigeenejä T-lymfosyyttien esiteltäväksi. Virukset ovat kuitenkin evoluutiossa käynnissä olevassa asevarustelukilpailussa saaneet voimakkaan kyvyn kaapata ja kumota autofagia omaksi hyödykseen. Tässä katsauksessa keskitytään virustartunnan keskeisiin säätelyvaiheisiin, joihin autofagia osallistuu, ja käsitellään erityisiä molekyylimekanismeja, joita erilaiset virukset käyttävät autofagian uudelleenkäyttöön elinkaarensa ja patogeneesinsä hyväksi.

**Tulos**

Autofagia virusinfektion aikana - kaksiteräinen miekka

**Esimerkki 1.6233**

Taustaa COVID-19-pandemia aiheutti yli 800 000 tartuntaa ja 40 000 kuolemantapausta 31 maaliskuun 2020 loppuun mennessä. Joitakin epidemiologisia perusparametreja, kuten 32 epidemian eksponentiaalista kasvuvauhtia, ei kuitenkaan ole arvioitu hyvin, mikä johtuu osittain nopeasti kasvavan epidemiologisen taudinpurkauksen aikana tapahtuvaan tietojenkeruuseen vaikuttavista sekoittavista tekijöistä, kuten aliraportoinnista, tapausten 34 vahvistamisen viivästymisestä ja seurannan intensiteetin muutoksista. 35 36 Menetelmät Kehitimme matemaattista mallia käyttävän päättelymenetelmän näiden 37 sekoittavien tekijöiden hallitsemiseksi. Sovelsimme mallia sekä infektioiden esiintyvyyttä että kuolemantapauksia koskeviin tietoihin, jotka oli kerätty 38 kahdeksasta Euroopan maasta ja Yhdysvalloista. Empiiristen 39 estimaattien vaikutuksia kansanterveyteen tarkasteltiin simulointien avulla. 40 41 Tulokset Kaikissa maissa epidemian alkuvaiheelle oli ominaista eksponentiaalinen kasvu, jonka 42 nopeus oli välillä 0-19-0-29/päivä (epidemian kaksinkertaistumisajat olivat 2-4-3-7 päivää). Havaittujen tapausten osuus oli kuitenkin alhainen (alle 20 prosenttia havaituista tapauksista) lukuun ottamatta Saksaa (23-1 prosenttia; CI: 5-85 prosenttia). Kun epidemian kasvuvauhti on näin suuri, maltillisilla 45 toimilla ei ole juurikaan vaikutusta kansanterveyden tuloksiin; tarvitaan suuria toimia, joilla tartuntoja saadaan vähennettyä yli 77-86 prosenttia riippumatta siitä, onko tavoitteena hidastaa kasvua niin, että suuri osa väestöstä suojellaan tartunnoilta 18 kuukauden kuluessa, vai kääntää kasvu kokonaan laskuun 48 .

**Tulos**

Kirjoittajat

**Esimerkki 1.6234**

Solujen ja virusten S-adenosyylimetioniini-riippuvaiset metyylitransferaasit osallistuvat moniin säänneltyihin prosesseihin, kuten aineenvaihduntaan, detoksifikaatioon, signaalinsiirtoon, kromatiinin uudelleenmuotoiluun, nukleiinihappojen prosessointiin ja mRNA:n peittämiseen. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen nsp16-proteiini on S-adenosyylimetioniinista riippuvainen (nukleosidi-29-O)metyylitransferaasi, joka on aktiivinen vain sen aktivoivan kumppanin nsp10 läsnä ollessa. Raportoimme nsp10/nsp16-kompleksin rakenteen 2,0 Å:n resoluutiolla, joka osoittaa nsp10:n sitoutuneen nsp16:een nsp10:n ,930 Å 2 :n pinta-alan kautta. Toiminnallisilla testeillä tunnistetaan keskeiset jäännökset, jotka osallistuvat nsp10/nsp16-assosiaatioon ja RNA:n sitoutumiseen tai katalyysiin, jälkimmäinen todennäköisesti SN2:n kaltaisen mekanismin kautta. Esitämme kaksi muuta kiderakennetta, S-adenosyylimetioniinin sitoutumistaskuun sitoutuneen inhibiittorin Sinefungiinin ja tiukemman kompleksin nsp10(Y96F)/nsp16, jotka tarjoavat ensimmäisen rakenteellisen näkemyksen RNA-kapselointientsyymien säätelystä (+)RNA-viruksissa. Sitaatti: (2011) SARS-koronaviruksen RNA Cap 29-O-metyylitransferaasi nsp10/nsp16 -kompleksin kiderakenne ja toiminnallinen analyysi: Decroly E, Debarnot C, Ferron F, Bouvet M, Coutard B ym. PLoS Pathog 7(5): e1002059.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen RNA Cap 29-O-metyylitransferaasi nsp10/ nsp16 -kompleksin kiderakenne ja toiminnallinen analyysi

**Esimerkki 1.6235**

Pigeon circovirus (PiCV) on kyyhkyjen yleisimmin diagnosoitu virus, ja sen uskotaan olevan yksi syyllinen monitahoiseen tautiin, jota kutsutaan nuorten kyyhkyjen tautioireyhtymäksi (YPDS). Rokotteen kehittäminen tätä virusta vastaan voisi olla strategia YPDS:n torjumiseksi. Koska PiCV:n viljely laboratoriossa on mahdotonta, sen rekombinantti kapsidiproteiinia (rCP) voidaan pitää mahdollisena antigeeniehdokkaana alayksikkörokotteissa. Tämän perustutkimuksen tavoitteena oli arvioida kyyhkyjen immuunivastetta PiCV:n rCP:lle. Kuusikymmentä kuuden viikon ikäistä kirjekyyhkyä jaettiin kahteen ryhmään (koe-immunisoitiin PiCV:n rCP:llä, johon oli sekoitettu adjuvanttia, ja kontrolli-immunisoitiin pelkällä adjuvanttiaineella), ja ne immunisoitiin kahdesti 21 päivän välein. Immunisointipäivänä sekä kahden, 23, 39 ja 46 päivän kuluttua ensimmäisestä immunisoinnista (dpv) kuudelta linnulta kummastakin ryhmästä otettiin näytteet verestä, pernasta ja Fabriciuksen pussista, jotta voitiin tutkia anti-PiCV rCP IgY, anti-PiCV rCP IgY:tä erittävät B-solut (SBC), IFN-γ-geenin ilmentyminen ja T CD3 + , CD4 + , CD8 + ja B IgM + -lymfosyyttien prosenttiosuus. Tulokset osoittivat oikean immuunivasteen PiCV rCP:lle sekä humoraalisen että soluvälitteisen immuniteetin osalta, mikä ilmeni serokonversiona 23 dpv:stä lähtien, merkittävästi korkeampana anti-PiCV rCP IgY-SBC:n määränä kahdessa ja 23 dpv:ssä ja merkittävästi korkeampana IFN-γ-geenin ilmentymänä kahdesta dpv:stä lähtien. Tiettyjen T- ja B-lymfosyyttien osapopulaatioiden välillä ei havaittu merkittäviä eroja tai suuntauksia. Yhteenvetona voidaan todeta, että PiCV:n rCP:tä voidaan pitää immunogeenisena ja että sitä voitaisiin pitää antigeeniehdokkaana alayksikkörokotteissa PiCV-infektioita vastaan kyyhkyissä.

**Tulos**

Kyyhkysen sirkoviruksen rekombinantti kapsidiproteiinin immunogeenisuus kyyhkyissä.

**Esimerkki 1.6236**

Edellisissä luvuissa kuvatut viruspartikkelit ovat välineitä, jotka siirtävät viruksen genomin ja infektion solusta toiseen. Infektiosyklin käynnistämiseksi viruksen genomin on siis siirryttävä viruspartikkelista sytoplasmaan. Hiukkaset kiinnittyvät uloimmassa kuoressaan olevien erilaisten proteiinien tai motiivien avulla aluksi tiettyihin molekyyleihin isäntäsolun pinnalla. Nämä virusreseptorit välittävät näin viruksen genomin tunkeutumista solun sisälle, jossa solunsisäinen infektiosykli alkaa. Näiden reseptorien läsnäolo solun pinnalla on tärkein tekijä viruksen isäntätrooppisuuden kannalta. Virukset voivat käyttää erilaisia molekyylejä kiinnittyäkseen soluihin ja päästäkseen niihin. Lisäksi viruksen ja reseptorin tunnistaminen voi kehittyä infektion aikana, ja voi syntyä virusvariantteja, joilla on erilaiset reseptoreihin sitoutumisen erityispiirteet ja trooppisuus. Virusreseptorien tunnistaminen ja viruksen ja reseptorin vuorovaikutuksen karakterisointi ovat olleet virologian tärkeimpiä tutkimustavoitteita kahden viime vuosikymmenen ajan. Tässä luvussa kuvaamme rakenteellisesta näkökulmasta useita virus-reseptori-vuorovaikutuksia ja reseptorimolekyylien aktiivista roolia viruksen sisäänpääsyssä.

**Tulos**

Viruksen ja reseptorin väliset vuorovaikutukset ja reseptorin välityksellä tapahtuva viruksen pääsy isäntäsoluihin.

**Esimerkki 1.6237**

Tarttuva bursaalitaudin virus (IBDV) on kanojen erittäin tarttuvan taudin aiheuttaja. Tuoreessa raportissa osoitettiin, että proteasomin estäjä MG132 estää täysin IBDV:n aiheuttaman apoptoosin. Tämä herättää mahdollisuuden, että virus käyttää ubikitiini-proteasomireittiä viruksen lisääntymisen edistämiseen. Tässä tutkimuksessa tarkastelimme IBDV:n replikaation ja ubikitiini-proteasomireitin välistä vuorovaikutusta viljellyissä soluissa. DF-1-solujen käsittely proteasomi-inhibiittoreilla MG132 tai laktaasystiinillä vähensi merkittävästi viruksen vapautumista supernatanttiin ja esti viruksen aiheuttaman sytopaattisen vaikutuksen. Ubikitiini-proteasomireitin estäminen vähensi selvästi viruksen RNA:n transkriptiota ja proteiinien translaatiota, mutta ei vaikuttanut viruksen sisäistymiseen. Osoitimme myös, että IBDV aktivoi kaspaasireitin käynnistämällä sytokromi c:n effluxin mitokondrioissa infektoituneiden solujen sytosoliin. Tämä aktiivisuus väheni annosriippuvaisesti proteasomin estäjähoidolla. Kaiken kaikkiaan tietomme viittaavat siihen, että proteasomin estäjä vähentää IBDV:n replikaatiota estämällä viruksen RNA-transkriptiota ja proteiinisynteesiä ja siten estämällä IBDV:n aiheuttaman apoptoosin.

**Tulos**

Tarttuvan bursaalitaudin viruksen lisääntymisen vähentäminen viljellyissä soluissa proteasomin estäjillä.

**Esimerkki 1.6238**

C-hepatiittivirus (HCV) on merkittävä vakavien maksasairauksien, kuten fibroosin, kirroosin ja maksasyövän aiheuttaja. Hoito on parantunut vuosien varrella, mutta siihen liittyy edelleen haittavaikutuksia ja vaihtelevia onnistumisprosentteja. Lisäksi HCV-infektiolta suojaavaa rokotetta ei ole vieläkään löydetty. Tehokkaampien interventiotoimenpiteiden kehittämistä on viivästyttänyt sopivan eläinmallin puuttuminen. HCV tarttuu luonnostaan vain ihmisiin ja simpansseihin. Tämän rajoitetun isäntäalueen taustatekijät tunnetaan huonosti, mikä johtuu osittain siitä, että HCV:tä on vaikea tutkia soluviljelmissä. HCV:n elinkaaren esteiden selvittämisessä on edistytty jonkin verran lajeissa, jotka eivät ole alttiita HCV:lle, mikä auttaa tulevaisuudessa rakentamaan eläinmalleja HCV-infektiota, immuniteettia ja patogeneesiä varten.

**Tulos**

Hepatiitti C -viruksen lajien välisen siirtymisen esteet

**Esimerkki 1.6239**

Tässä asiakirjassa tutkitaan epävakaiden CFD-simulointien avulla RNG ke 3 -mallia ja dynaamista verkkotekniikkaa käyttäen, miten terveydenhuollon työntekijän kävelyliike vaikuttaa kaasujen leviämiseen kuuden sängyn eristyshuoneessa, jossa on yhdeksän alaspäin suuntautuvaa syöttölaitetta ja kuusi katto- tai lattiatason poistoilmaventtiiliä. Terveydenhoitohenkilöstön liike vaikuttaa helposti virtaukseen terveydenhoitohenkilöstön lähellä ja takana. Käsien ja jalkojen heiluttelulla kävelevän HCW:n aiheuttama virtaushäiriö on sekoittumisprosessi. Kävelevä HCW syrjäyttää ilmaa edestään ja kuljettaa ilmaa vanavedessä eteenpäin, samalla kun paine-ero ajaa ilmaa kahdelta sivulta vanavedessä olevaan vanaveteen. HCW:n liike (0e5,4 s) aiheuttaa todellakin hieman kaasumaista hajaantumista, mutta HCW:n pysähtymisen jälkeinen jäännösvirtauksen häiriö (5,4 se25,4 s) aiheuttaa enemmän kaasumaista hajaantumista, ja HCW:n pysähtymisen jälkeisen alkutilanteen palautuminen suunnilleen ennalleen kestää yli 30e60 s. Tämän jälkeen HCW:n liikkuminen ei ole mahdollista. Vaikka HCW:n liikkuminen todellakin vaikuttaa ilman kautta tapahtuvaan leviämiseen, sen vaikutus ei ole yhtä tärkeä kuin ilmanvaihdon suunnittelu. Riippumatta siitä, tapahtuuko HCW:n liikkuminen vai ei, kattotason poistoilmanvaihto toimii paljon paremmin ilman kautta tapahtuvan leviämisen hallinnassa kuin lattiatason poistoilmanvaihto samalla ilmanvaihtonopeudella (12,9 ACH). Pienemmässä ilmanvaihtonopeudessa (6 ACH) esiintyy suurempia pitoisuuksia ja kaasumaista leviämistä kuin 12,9 ACH:ssa. Toisin kuin ihmisen realistinen kävely, suorakulmaisen kappaleen yksinkertaistettu liike aiheuttaa voimakkaampia virtaushäiriöitä. Lisäksi HCW:n pintalämmitys tuottaa voimakkaamman lämpökappaleen ja lisää turbulenssia HCW:n läheisyydessä, mikä vahvistaa hieman ilmassa tapahtuvaa leviämistä.

**Tulos**

Ihmisten kävelyn vaikutus virtaukseen ja ilman välityksellä tapahtuvaan tartuntaan kuuden sängyn eristyshuoneessa: Merkkiainekaasusimulointi

**Esimerkki 1.6240**

Hengittäminen on erittäin riskialtista käyttäytymistä tartuntatautien leviämisen kannalta suljetuissa ympäristöissä, joten on tärkeää tutkia ihmisen uloshengitysvirtauksen ominaisuuksia ja uloshengitysilman leviämistä riskin vähentämiseksi. Tässä artikkelissa käytettiin kaksiulotteista ajallisesti erotettua hiukkaskuvanopeusmittausta (2D TR-PIV) hengittävän lämpönuken uloshengitysvirtauksen mittaamiseen. Koska uloshengitysvirtaus on ohimenevää ja jaksottaista, virtausominaisuuksien analysointiin käytettiin vaihekeskiarvomenetelmää. Tulokset osoittivat, että suusta lähtevän virtauksen nopeusprofiili oli uloshengityksen osalta kellonmuotoinen ja sisäänhengityksen osalta tasainen. Uloshengitysvirtauksen ominaisuudet olivat erilaiset uloshengitysprosessin jokaisessa vaiheessa. Alkuvaiheessa syntyi sienenmuotoinen virtaus, kun taas keskivaiheessa ilmeni joitakin suihkuominaisuuksia. Analysoitiin termisen kelluvuuden ja lämpöpilven vaikutusta uloshengitysvirtaukseen. Uloshengitysvirtauksessa havaittiin selkeitä turbulenssiominaisuuksia, ja turbulenssin vaihtelu oli hyvin voimakasta uloshengityksen ja sisäänhengityksen välisessä siirtymävaiheessa. Viimeinen havainto oli, että vortisiteetin jakautuminen ja arvo olivat erilaisia kussakin vaiheessa. Kvantitatiivisen PIV:n tulokset antoivat yksityiskohtaista tietoa CFD-simuloinnin reunaehtosarjasta ja validointitiedoista.

**Tulos**

Uloshengitysvirtauksen TR-PIV-mittaus hengityslämpönukella

**Esimerkki 1.6241**

Tietojen lisääntyvä saatavuus ja monimutkaisuus on johtanut uusiin mahdollisuuksiin ja haasteisiin eläinlääketieteellisessä epidemiologiassa, kun on kyse siitä, miten runsaat, monipuoliset ja nopeasti kasvavat "suuret" tiedot voidaan muuntaa merkityksellisiksi oivalluksiksi eläinten terveyden kannalta. Big data -analytiikkaa käytetään terveysriskien ymmärtämiseen ja haitallisten eläinten terveyteen liittyvien ongelmien vaikutusten minimoimiseen tunnistamalla riskipopulaatioita, yhdistämällä tietoja tai prosesseja, jotka toimivat useissa mittakaavoissa epidemiologisen mallintamisen avulla, ja hyödyntämällä nopeaa dataa eläinten terveyteen liittyvien kehityssuuntausten seuraamiseksi ja uusien terveysuhkien havaitsemiseksi. Big datan tulo edellyttää uusien taitojen sisällyttämistä eläinlääketieteelliseen epidemiologian koulutukseen, mukaan lukien esimerkiksi koneoppiminen ja koodaus, jotta voidaan valmistaa uuden sukupolven tutkijoita ja ammatinharjoittajia käsittelemään big dataa. Seuraavana askeleena on luoda putkistot, joiden avulla voidaan analysoida big dataa lähes reaaliaikaisesti, jotta voidaan siirtyä pelkästä "big datasta" "älykkääseen dataan", jonka tavoitteena on parantaa terveysriskien ymmärtämistä, tehostaa hallintoa ja poliittisia päätöksiä ja viime kädessä ehkäistä tai ainakin minimoida haitallisten eläinten terveyteen liittyvien ongelmien vaikutukset.

**Tulos**

Suurten tietojen muuntaminen älykkääksi tiedoksi eläinlääketieteellisessä epidemiologiassa

**Esimerkki 1.6242**

Kalvojen fuusio ei ole spontaania. Sen vuoksi kuorelliset virukset ovat kehittäneet kalvofuusiota välittäviä glykoproteiineja, jotka aktivoituaan taittuvat uudelleen ja vapauttavat energiaa, joka fuusioi virus- ja solukalvot. Influenssa A -viruksen hemagglutiniini (HA) -proteiini on prototyyppinen rakenteellinen luokan I virusfuusio-glykoproteiini, joka proteolyyttisen pilkkomisen jälkeen aktivoituu endosomaalisessa matalassa pH:ssa ja muodostaa fusogeenisen "leash-in-grooves"-hiusneularakenteen. Matalan pH:n indusoima HA-proteiinin uudelleen taittuminen on palautumaton prosessi, joten happoaltistus kohdekalvon puuttuessa johtaa viruksen inaktivoitumiseen. Eri lajeista eristettyjen influenssaviruksen eri alatyyppien HA-proteiinit eroavat toisistaan happovakautensa eli pH-arvojensa suhteen, joissa palautumattomat HA-proteiinin konformaatiomuutokset käynnistyvät. Korkeapatogeenisten lintuinfluenssavirusten (HPAI), kuten H5N1-viruksen, tehokas lisääntyminen lintulajeissa on viime aikoina yhdistetty suhteellisen korkeaan HA:n aktivointi-ph:hen. Sitä vastoin H5N1:n HA:n aktivaation pH:n laskun on osoitettu tehostavan replikaatiota ja ilmateitse tapahtuvaa tarttumista nisäkkäissä. On myös löydetty mutaatioita, jotka muuttavat H1- ja H3-HA-proteiinien happovakautta ja jotka vaikuttavat ihmisen influenssavirusten amantadiini-herkkyyteen, lisääntymisnopeuteen ja patogeenisyyteen. Ymmärryksen HA:n happovakavuuden merkityksestä influenssavirusten biologiassa odotetaan auttavan tunnistamaan uusia viruksia, joilla on lisääntynyt pandemiapotentiaali, ja auttamaan elävien heikennettyjen virusrokotteiden kehittämisessä. Hapon aiheuttama HA-proteiinin aktivaatio, joka on tarjonnut esimerkin proteiinivälitteisestä kalvofuusiosta, on nyt tunnistettu influenssaviruksen biologian uudeksi tekijäksi. Lyhenteet Sytoplasminen häntä ER

**Tulos**

Hemagglutiniiniproteiinin aiheuttama happojen aiheuttama kalvofuusio ja sen rooli influenssaviruksen biologiassa Endoplasminen verkkokalvo HA Hemagglutiniini

**Esimerkki 1.6243**

AVAINSANAT kaasukromatografian massaspektrometria; kolmiulotteinen painohuokoinen teline; 1,4-dioksaani Tiivistelmä Tausta/tavoite: Uusi huokoinen teline poly(laktidi-co-glykolidi) ja trikalsiumfosfaatti (PLGA/TCP) kehitettiin kolmiulotteisella tulostustekniikalla luuvian korjaamiseen. Koska kyseessä on luokan 2 liuotin, jonka toksisuus on lievempi, 1,4-dioksaanijäämien pitoisuutta tässä hiljattain kehitetyssä telineessä olisi valvottava tiukasti, kun se siirretään kliiniseen käyttöön. Tässä tutkimuksessa kehitettiin kaasukromatografiamassaspektrometrinen (HS-GC-MS) menetelmä ja siihen liittyvä testausprotokolla 1,4-dioksaanin kvantitatiivista määrittämistä varten PLGA/TCP-komposiittitelineissä. Menetelmät: Matriisivaikutusanalyysin avulla optimoitiin telineiden esikäsittelymenetelmä. Sen jälkeen laadittiin menettely 1,4-dioksaanin testaamiseksi HS-GC-MS:llä. Tämän hiljattain kehitetyn kvantitatiivisen menetelmän tarkkuus, täsmällisyys ja kestävyys validoitiin myös ennen 1,4-dioksaanin kvantifiointia telineissä eri kuivausmenetelmillä. Tulokset: Dimetyyliformamidi (DMF) oli optimaalinen liuotin telineiden liuottamiseen GC-MS:ää varten asianmukaisella herkkyydellä ja ilman matriisivaikutusta. Optimoitu menettely määritettiin seuraavasti: telineet liuotettiin DMF:ään ja pidettiin 90 C:ssa 40 minuuttia, erotettiin HP-5MS-kolonnilla ja havaittiin massaspektroskopialla. Palautuskokeet \* Vastaavat kirjoittajat. Journal of Orthopaedic Translation (2018) 13, 58e67 antoi 97,9e100,7 %:n saannon 1,4-dioksaanille. Lineaariseksi alueeksi 1,4-dioksaanille määritettiin 1e40 ppm lineaarisella korrelaatiokertoimella ! 0.9999. Päivänsisäisen ja päivänvälisen tarkkuuden määritettiin olevan alle 0,68 prosentin suhteellisen keskihajonnan sisällä. Hyväksyttävä kuivausmenetelmä liittyi telineiden lyofilisointiin (À50 C, 50 Pa) 2 päivän ajan ja kuivaamiseen tyhjiössä (50 Pa) 7 päivän ajan. Päätelmät: Tämä on ensimmäinen kvantitatiivinen menetelmä, jolla testataan 1,4-diksaania uudessa telineessä. Menetelmä validoitiin hyvällä tarkkuudella ja toistettavuudella, ja se täytti Kiinan farmakopean vuoden 2015 painoksessa dokumentoidun ohjeen 9101 metodologiset vaatimukset. Tämän artikkelin translaatiopotentiaali: Tämä kvantitatiivinen menetelmä 1,4-dioksaanijäämien määrittämiseksi uusissa telineissä on keskeinen tekninen menetelmä sen kääntämisen aikana kliiniseen käyttöön, koska tämä menetelmä on tärkeä ja välttämätön tiedosto yrityksen standardissa, kun huokoinen teline rekisteröidään luokkaan III kuuluvaksi implantoitavaksi lääkinnälliseksi laitteeksi luun vikojen korjaamiseen, jota käytetään telineiden turvallisuuden takaamiseksi. Sitä käytetään myös telineiden kuivausprosessin optimointiin ja telineiden laadun seurantaan teollistamisprosessissa. Lisäksi tämä menetelmä tarjoaa viitteitä muiden liuottimien kvantitatiivista määritystä varten huokoisissa telineissä tai materiaaleissa.

**Tulos**

Kvantitatiivinen määritys jäännöspitoisuudesta 1,4-dioksaanista kolmiulotteisessa painetussa luun telineessä ScienceDirect

**Esimerkki 1.6244**

CD147-reseptorilla on olennainen rooli lukuisissa sairauksissa stimuloimalla useiden proteiiniperheiden ilmentymistä ja toimimalla solunulkoisten syklofiiliinien reseptorina; CD147:ää tai sen vuorovaikutusta syklofiiliiniligandiensa kanssa ei kuitenkaan ole luonnehdittu hyvin liuoksessa. CD147 on ainutlaatuinen proteiini siinä mielessä, että se voi toimia sekä solukalvolla että soluista vapautumisen jälkeen, jolloin se säilyttää aktiivisuutensa. Näin ollen CD147-reseptori toimii ainakin kahdella mekanismilla, joihin kuuluu sekä syklofiliinistä riippumaton että syklofiliinistä riippuvainen toimintatapa. CD147:n syklofiliinistä riippumattoman aktiivisuuden taustalla uskotaan olevan CD147:n homofiiliset vuorovaikutukset. CD147:n syklofiliiniriippuvaisen aktiivisuuden osalta syklofiilin ja CD147:n vuorovaikutukset voivat olla uusi signaalinvälityskeino, koska syklofiiliinit ovat myös peptidyyliprolyyli-isomeraaseja. Suoraa näyttöä katalyysistä ei kuitenkaan ole osoitettu syklofiliinin ja CD147:n kompleksissa. Tässä raportissa olemme luonnehtineet kahden yleisimmän solunulkoisen CD147-isoformin liuoskäyttäytymistä biokemiallisin menetelmin, joihin kuuluvat geelifiltraatio- ja natiivigeelianalyysi, sekä suoraan useilla NMR-menetelmillä. Kaikki menetelmät osoittavat, että solunulkoiset immunoglobuliinin kaltaiset domeenit ovat monomeerisiä liuoksessa ja viittaavat siten siihen, että CD147:n homofiiliset vuorovaikutukset in vivo välittyvät muiden kumppaneiden kautta. Lisäksi olemme useiden NMR-tekniikoiden avulla tunnistaneet ja karakterisoineet CD147:n syklofiliinin kohdekohdan ja osoittaneet ensimmäistä kertaa, että CD147 on myös sen ensisijaisen syklofiliinientsyymiligandin, syklofiliini A:n, substraatti.

**Tulos**

Kirjoittajan käsikirjoitus; saatavilla PMC:ssä

**Esimerkki 1.6245**

tarkasteltiin uudelleen. Tulokset: Kolmen uusiutumistapauksen epäiltiin johtuvan seksuaalisesta kontaktista eloonjääneiden kanssa, yhden tapauksen johtuvan kansainvälisestä muuttoliikkeestä ja yhden tapauksen liittyneen mahdollisesti immuunipuutteiseen äitiin. Kolmeen seksuaaliseen tartuntatapahtumaan, joihin osallistui eloonjääneitä - kaksi ensimmäistä Liberiassa ja yksi Sierra Leonessa - kului 164 päivää, yli 150 päivää ja noin 180 päivää eloonjääneiden kotiuttamisesta uusiutuneen tapauksen vahvistamiseen. Uusintatapaukset liittyivät suhteellisen harvinaisiin muihin tartuntareitteihin kuin hautauksen tai hoidon yhteydessä tapahtuvaan läheiseen kosketukseen, mukaan lukien seksuaalinen tartunta, mahdollinen immuunipuutos ja muuttoliike. Seksuaalisen tartuntariskin tunnistaminen eloonjääneiden keskuudessa saattaa mahdollisesti merkitä syrjintää, mikä voi johtaa liian vähäiseen tartuntatietoon.

**Tulos**

Ebola-virustautiepidemian puhkeaminen uudelleen Länsi-Afrikassa 2014-2016

**Esimerkki 1.6246**

Tavoite: (ERM) fosforylaatio p38 mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasin (MAPK), Rho/ROCK:n ja proteiinikinaasi C:n (PKC) reiteillä johtaa filamenttisen aktiinin (F-aktiini) uudelleenorganisoitumiseen ja mikrovaskulaaristen endoteelisolujen hyperpermeabiliteettiin. Tässä tutkimuksessa selvitimme Xijiao Dihuang Decoctionin ja Yinqiao-jauheen (XDY) yhdistelmän vaikutuksia influenssaviruksen (IV) aiheuttamaan F-aktiinin uudelleenjärjestelyyn ja ERM:n fosforylaatioon, jota säätelevät Rho/Rho-kinaasi 1 (ROCK), p38 MAPK ja PKC-signalointireitit keuhkojen mikrovaskulaarisissa endoteelisoluissa (PMVECs). Menetelmät: XDY:tä sisältävä seerumi (XDY-CS; 13,8 g/kg) hankittiin seerumifarmakologian standardiprotokollia käyttäen. Primaariset PMVEC-solut saatiin urospuolisilta Wistar-rotilta ja niitä kasvatettiin. Kun IV A:ta oli adsorboitu (infektiokerroin 0,01) 1 tunnin ajan, PMVEC:iin lisättiin väliaine, jossa oli 20 % XDY-CS:ää. F-aktiinin ja fosforyloidun ERM:n jakaumat määritettiin konfokaalimikroskopialla, ja F-aktiini-ekspressio mitattiin virtaussytometrialla. ROCK1:n, fosforyloidun myosiinifosfataasin kohdealayksikön, fosforyloidun myosiinifosfataasin kohdealayksikön

**Tulos**

Xijiao Dihuang Decoction yhdistettynä Yinqiao-jauheeseen kumoaa influenssaviruksen aiheuttaman F-aktiini uudelleenorganisoitumisen PMVECs: ssä estämällä ERM-fosforylaatiota