**Esimerkki 1.1565**

Virusten tunnistaminen ja löytäminen seuraavan sukupolven sekvensointitekniikan avulla on nopeasti kehittyvä ala, jolla on potentiaalia laajoihin sovelluksiin kliinisessä diagnostiikassa, kansanterveyden seurannassa ja uusien virusten löytämisessä. NGS-tutkimuksen valtavat sekvenssidatat ovat kuitenkin aiheuttaneet suuria haasteita sekä tarkkuuden että nopeuden suhteen NGS-tutkimuksen soveltamisessa. Tässä kuvaamme VIP:n ("Virus Identification Pipeline"), yhden kosketuksen laskennallisen putken virusten tunnistamiseen ja löytämiseen metagenomisesta NGS-datasta. VIP suorittaa seuraavat vaiheet tavoitteensa saavuttamiseksi: (i) kartoittaa ja suodattaa taustaan liittyvät lukemat, (ii) luokittelee lukemat laajasti nukleotidi- ja aminohappohomologian perusteella, (iii) suorittaa useisiin k-mereihin perustuvan de novo -kokoonpanon ja fylogeneettisen analyysin evolutiivisen näkemyksen saamiseksi. Validoimme tämän putken toteutettavuuden ja todenperäisyyden erityyppisten kliinisten näytteiden ja julkisten tietokokonaisuuksien sekvensointitulosten avulla. VIP on myös auttanut nopeassa virusdiagnoosissa (~10 min) akuutisti sairailla potilailla, mikä osoittaa sen potentiaalin puolueettomien NGS-pohjaisten kliinisten tutkimusten suorittamisessa, joissa vaaditaan lyhyttä läpimenoaikaa. VIP on julkaistu GPLv3:n alaisuudessa, ja se on ladattavissa ilmaiseksi osoitteesta: https://github.com/keylabivdc/VIP. Maailmassa on paljon erilaisia ihmisen viruspatogeeneja. Tunnistettuja viruspatogeenilajeja on noin 300, ja uusia lajeja löydetään jatkuvasti. Viruspatogeenien tunnistamisella on valtava vaikutus tartuntatauteihin, virologiaan ja kansanterveyteen. Lähes kaikki viime vuosikymmenen kansanterveydelliset taudinpurkaukset ovat olleet virusten aiheuttamia, mukaan lukien SARS-koronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome, vakava akuutti hengitystieoireyhtymä) 1 , vuoden 2009 influenssapandemia H1N1 2 , H7N9-lintuinfluenssavirukset 3 ja hiljattain kuvattu Ebola-virus Länsi-Afrikassa 4 . Perinteiset virusten diagnosointimenetelmät, kuten soluviljely, serodiagnostiikka tai nukleiinihappoihin perustuvat testit, ovat kapea-alaisia ja edellyttävät ennakkotietoa mahdollisista tartunnanaiheuttajista 5,6 . Tarkka diagnoosi ja infektion oikea-aikainen hoito vähensivät dramaattisesti tartunnan jatkumisen ja kuolleisuuden riskiä sairaalahoidossa olevilla potilailla 7 . Villi kiinnostus näiden hiljattain ilmaantuneiden ja uudelleen ilmaantuvien virusten kattavaan havaitsemiseen kliinisistä näytteistä korostaa nopeiden, laajakirjoisten diagnostisten testien tarvetta. Kliinisten näytteiden metagenominen sekvensointi viruspatogeenien tunnistamiseksi tarjoaa lupaavan vaihtoehtoisen ratkaisun. Vaikka metagenomiikkaa sovelletaan tyypillisesti ympäristönäytteiden genomisen monimuotoisuuden ymmärtämiseen, tämä menetelmä on mullistanut myös virologian kattavilla sovelluksillaan, joihin kuuluvat viruspatogeenien tunnistaminen kliinisissä laboratorioissa 8 ja virusten löytäminen akuuteissa ja kroonisissa, alkuperältään tuntemattomissa sairauksissa 9 . Monia uusia viruksia on löydetty käyttämällä suosittuja seuraavan sukupolven sekvensointialustoja (NGS), kuten pyrosekvensointia (454 Roche), puolijohdesekvensointia (Life Technology) ja Illumina-värisekvensointia (Illumina) 10-12 . Virusmetagenomiikan avulla saavutetut tulokset osoittavat merkittäviä etuja verrattuna perinteisiin menetelmiin viruspatogeenin tunnistamiseksi, mukaan lukien se, että patogeenin sekvenssitietoja ei tarvita, useita patogeenejä voidaan tunnistaa yhdellä määrityksellä ja aikaa vieviä viljely- tai vasta-ainelaboratoriotestejä ei tarvita. Uusimpien NGS-alustojen keskeinen ominaisuus on niiden nopeus. Sekvensointi kestää vähintään noin 8 tuntia 13 . Näin ollen on ratkaisevan tärkeää, että suuren sekvenssimäärän myöhempi laskennallinen käsittely on mahdollista.

**Tulos**

VIP: integroitu putki virusten tunnistamisen ja löytämisen metagenomiikkaa varten AVOITETTU

**Esimerkki 1.1566**

Koronaviruksen E-proteiini on pieni kalvoproteiini, jolla on tärkeä rooli virionien kokoamisessa. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että E-proteiinilla on infektion aikana muitakin tehtäviä kuin kokoaminen, kuten viruksen poistuminen ja isännän stressivaste. Lisäksi E-proteiinilla on ionikanava-aktiivisuutta, se on vuorovaikutuksessa isäntäproteiinien kanssa ja sillä voi olla useita kalvotopologioita. Tämän katsauksen tavoitteena on tuoda esiin E-proteiinin ominaisuuksia ja toimintoja ja pohtia, miten ne voivat liittyä toisiinsa.

**Tulos**

Coronaviruksen E-proteiini: Corevel Corepor: Kokoonpano ja sen jälkeen

**Esimerkki 1.1567**

Uusi koronavirus on yhdistetty maailmanlaajuiseen epätyypillisen keuhkokuumeen puhkeamiseen, jota kutsutaan vakavaksi akuutiksi hengitystieoireyhtymäksi (SARS-CoV). SARS-CoV:n nukleokapsidiproteiini (N) on kloonattu, sekvensoitu ja ekspressoitu Escherichia coli -kannassa. Puhdistettua N-proteiinia käytettiin SARS-CoV-spesifisten IgG-vasta-aineiden mittaamiseen 16 SARS-CoV-tartunnan saaneen potilaan seerumista ja 131 kontrollihenkilön seerumista ELISA-määrityksellä. Spesifisiä vasta-aineita puhdistettua rekombinantti-N-proteiinia vastaan havaittiin 10, 20 ja 30 päivän kuluttua taudin puhkeamisesta 13:ssa 16:sta (81,3 %), 16:ssa 16:sta (100 %) ja 16:ssa 16:sta (100 %) SARS-potilaan seerumissa. Verrattaessa havaintotuloksia kaupallisesti saatavilla olevaan diagnostiseen sarjaan, joka on päällystetty SARS-CoV-virusproteiinien seoksella, positiivisia tuloksia saatiin 9:llä 16:sta (56,3 %), 13:lla 16:sta (81,3 %) ja 15:llä 16:sta (93,7 %). Yksikään 131:stä kontrolliseerumista ei antanut positiivista reaktiota kummassakaan määrityksessä. Nämä tiedot viittaavat siihen, että SARS-CoV:n N-proteiini on immunodominantti ja että tällä ELISA-testillä SARS-CoV:n N-antigeenin havaitsemiseksi voi olla merkittävää arvoa SARS-diagnostiikassa.

**Tulos**

SARSiin liittyvän koronaviruksen nukleokapsidiproteiinin kloonaus, sekvensointi, ilmentäminen ja puhdistus SARSin serodiagnostiikkaa varten.

**Esimerkki 1.1568**

Koronavirukset aiheuttavat ihmisillä hengitystieinfektioita tavallisesta vilustumisesta vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään (SARS). Arviot altistumisesta muille kuin SARS-koronaviruksille ovat korkeat, erityisesti 229E:n ja OC43:n osalta; HKU1:n ja NL63:n seroprevalenssista on kuitenkin vähemmän tietoa. Näille neljälle koronaviruskannalle (229E, HKU1, NL63 ja OC43) altistumisen määrän mittaamiseksi kehitimme immunomäärityksen, joka perustuu amino- ja karboksiterminaalisesti merkittyihin rekombinantti-koronaviruksen nukleokapsidiantigeeneihin. Neljä ihmisen ja yksi kissan koronaviruksen antigeeniä kloonattiin hyönteissoluissa ilmentyviin bakuloviruksiin, ja talteenotetut proteiinit sitoutuivat entsyymisidonnaiseen immunosorbenttimääritykseen perustuvan järjestelmän kiinteään faasiin. Seuloimme 10 lapsen ja 196 aikuisen seerumit ja määrittelimme ensisijaiset raja-arvot, jotka perustuivat pääasiassa seronegatiivisten lasten immunoglobuliini G (IgG) -vasta-ainepitoisuuksiin. Seropositiivisten aikuisten osuus kunkin koronaviruksen osalta oli seuraava: 229E, 91,3 %; HKU1, 59,2 %; NL63, 91,8 %; ja OC43, 90,8 %. Merkittävää serologista vastetta kissojen koronavirukselle ei havaittu. Koronavirus-seropositiivisuuden ja vasta-ainepitoisuuksien merkitseviä yhteyksiä ikään, sukupuoleen, rotuun, sosioekonomiseen asemaan, tupakointiin ja verinäytteenottokauden aikaan testattiin khiin neliö- ja regressioanalyyseillä. Ryhmän II koronavirukset (OC43 ja HKU1) olivat merkittävästi yhteydessä rotuun (P < 0,009 ja P < 0,03). Kohonneet OC43 IgG-pitoisuudet liittyivät lisäksi merkitsevästi tupakointistatukseen (P < 0,03), samoin kuin korkeat NL63-titterit sosioekonomiseen asemaan (P < 0,04). Kunkin koronaviruksen korkea immunoreaktiivisuus liittyi merkitsevästi kesäkauteen (P < 0,01-0,0001). Yhteenvetona voidaan todeta, että korkea altistuminen 229E:lle, NL63:lle ja OC43:lle ja kohtalainen altistuminen HKU1:lle luonnehtivat seroprevalenssia tämän väestön yksilöiden keskuudessa. Demografiset tekijät, kuten rotu, tupakointi ja sosioekonominen asema, voivat lisätä riskiä altistua näille viruksille.

**Tulos**

Nukleokapsidipohjaisen ihmisen koronaviruksen immunomäärityksen kehittäminen ja arviot koronavirukselle altistuneista henkilöistä Yhdysvaltojen suurkaupunkiväestössä ᰔ

**Esimerkki 1.1569**

Hengitystieinfektioita aiheuttavien virusten nopea ja tarkka havaitseminen ja tunnistaminen on tärkeää potilaiden hoidon ja tautien valvonnan kannalta. Huolimatta siitä, että saatavilla on useita testejä, etiologisen tekijän tunnistaminen ei ole mahdollista 30 prosentilla hengitystiesairauksista kärsivistä potilaista. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää diagnostinen sarja hengitystievirusten osoittamiseksi, jonka herkkyys on niinkin alhainen kuin 1-10 kopiota reaktiota kohti. Testin arviointi kliinisten harjoitusnäytteiden avulla osoitti, että virusten nukleiinihapot tunnistettiin ,76 prosentissa tapauksista. Määrityksen suorituskyvyn parantamiseksi ja uusien lajien tai uusien kantojen tunnistamisen helpottamiseksi käytettiin täysin erilaistuneen ihmisen hengitysteiden epiteelin viljelmiä infektiivisten virusten esieristämiseen. Tämän lisävaiheen ansiosta taudinaiheuttajat havaittiin kaikissa testatuissa näytteissä. Näiden tulosten perusteella voidaan olettaa, että etiologisen tekijän puuttuminen joistakin kliinisistä näytteistä, sekä aiemmin ilmoitetuista että tässä tutkimuksessa havaituista, voi johtua tuntemattomien viruslajien esiintymisen lisäksi myös käytettyjen osoitusmenetelmien puutteista.

**Tulos**

Herkkien, laajakirjoisten molekyylimääritysten ja ihmisen hengitysteiden epiteeliviljelmien käyttö hengitystiepatogeenien havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.1570**

Tavanomaiset ilmanvaihtostrategiat saattavat epäonnistua sisäilman laadun ylläpitämisessä, kun ilmakehä on voimakkaasti hiukkasten saastuttama. Tässä asiakirjassa arvioidaan tavanomaisen vakioilmamääräjärjestelmän (CAV) ja vaihtelevan ilmamääräjärjestelmän (VAV) suorituskykyä, kun hiilidioksidia ja hiukkasia esiintyy merkittävästi ulkoilmassa. Järjestelmän tärkeimpiä parametreja, kuten suodattimen tehokkuutta, käyttöastetta, ilmanvaihdon ilmamäärää ja ulkoilman hiukkaspitoisuutta, tutkitaan perusteellisesti. Ensin tehdään täysimittainen kammiokoe, jossa tutkitaan hiilidioksidin ja ilmassa olevien hiukkasten dynamiikkaa tasaisissa ja epätasaisissa tilanteissa. Tulos validoidaan edelleen aiemmin kehitetyn tila-avaruusmallin avulla. Toiseksi tehdään perusteellinen tapaustutkimus, jossa käytetään vakiintunutta matemaattista mallia. Hiilidioksidipitoisuuden vähentämiseksi sekä CAV- että CO 2 -pohjainen kysyntäohjattu VAV-järjestelmä voivat aiheuttaa hiukkaspitoisuuden ei-toivottua kasvua, kun ulkoilma on voimakkaasti hiukkasten saastuttamaa. Tämä ongelma edellyttää lisätutkimuksia ilmanvaihtojärjestelmien optimoinnista.

**Tulos**

Koneellisen ilmanvaihtojärjestelmän vaikutus sisäilman hiilidioksidi- ja hiukkaspitoisuuteen

**Esimerkki 1.1571**

Tässä tutkimuksessa kehitimme suun ja nenän kautta annettavia DNA-rokotteita, jotka sisälsivät IBV:n S1-geeniä ja N-geeniä, jotka saatiin aikaan heikennetyillä Salmonella enterica serovar Typhimurium -kannoilla SL/pV-S1 ja SL/pV-N. Rekombinanttisen Salmonella-rokotteen turvallisuus ja stabiilisuus arvioitiin. Kun kanat olivat saaneet rokotteen suun ja nenän kautta, seerumi- ja limakalvonäytteet kerättiin ja vasta-aineet IBV:tä vastaan mitattiin. Kanat altistettiin IBV-kannalle M41 nenän ja silmän välityksellä 3 viikkoa tehostamisen jälkeen. Tulokset osoittivat, että suun ja nenän kautta tapahtuva immunisointi yhdessä annetuilla SL/pV-S1:llä ja SL/pV-N:llä sai aikaan merkittäviä IBV-spesifisiä humoraalisia ja limakalvoimmunivasteet ja antoi suuremman suojatehon IBV-haastetta vastaan kuin pelkällä SL/pV-S1:llä immunisoiduilla kanoilla. Tämä tutkimus osoittaa, että heikennetyn S. Typhimurium -bakteerin tuottamat uudet DNA-rokotteet voivat olla lupaavia ehdokkaita tarttuvan keuhkoputkentulehduksen (IB) ehkäisyyn.Nämä rokotteet ovat tehokkaita, helposti ja taloudellisesti tuotettavissa, ja ne voidaan ruiskuttamisen sijaan antaa suun ja nenän kautta. SL/pV-S1:n ja SL/pV-N:n samanaikainen antaminen voi olla tehokas limakalvo-rokotusohjelma.

**Tulos**

Suun ja nenän kautta annettavat DNA-rokotteet, jotka sisältävät heikennettyä Salmonella enterica serovar Typhimuriumia, saavat aikaan suojaavan immuunivasteen kanojen tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta vastaan ᰔ

**Esimerkki 1.1572**

Kliiniset analyysit edellyttävät usein nopeita, automatisoituja ja korkean läpimenon analyysijärjestelmiä. Mikrosirukapillaarielektroforeesilla (CE) on mahdollisuus erittäin nopeaan analyysiin (tyypillisesti sekunteja), useiden analyysivaiheiden helppoon integrointiin ja rinnakkaiseen toimintaan. Vaikka se on tällä hetkellä vasta alkuvaiheessa, kirjallisuudessa on jo useita raportteja, joissa kuvataan mikrosirujen CE:n sovelluksia kliinisessä analyysissä. Samaan aikaan on tulossa saataville kaupallisia mikrosiru-CE-laitteita, jotka ovat täysin automatisoituja ja joiden läpimenoteho on suurempi, ja niiden odotetaan edelleen edistävän mikrosiru-CE:n sovellusten kehittämistä kliinisissä rutiinitesteissä. Vertailemme lyhyesti mikrosiru-CE:tä perinteiseen CE:hen ja tarkastelemme tämän tekniikan kehitystä, josta voi olla hyötyä tärkeimpien sairauksien diagnosoinnissa. Siitä lähtien, kun kapillaarielektroforeesi sirulla (mikrosiru-CE) 3 kehitettiin 1990-luvun alussa (1, 2 ), tämä tekniikka on ollut kemiallisten ja biokemiallisten analyysien tutkimuskohteena, ja sitä on tarkasteltu laajasti (3-32 ). Mikrosiru-CE:n mahdollisia etuja ovat pienikokoiseksi tekeminen, integrointi, suuri nopeus ja reagenssien kulutuksen vähentäminen. Esitämme yleiskatsauksen mikrosiru-CE-laitteiden lähestymistavoista ja valituista sovelluksista tärkeimpien sairauksien diagnosoinnissa, mukaan lukien syöpä (33-41 ), sydän- ja verisuonitaudit (42-45 ), munuais- (46, 47 ), neurologiset (48-50 ), kilpirauhas- (51, 52 ) ja tartuntataudit (53-64 ), immuunijärjestelmän häiriöt (65-69 ), diabetes (70-72 ) ja perinnölliset sairaudet (73-77 ). Lyhyesti myös

**Tulos**

Kliininen analyysi mikrosirun kapillaarielektroforeesin avulla Katsaus

**Esimerkki 1.1573**

Taustaa: Hemotrooppisia mykoplasmoja (hemoplasmoja) on löydetty kissojen tartunnoista maailmanlaajuisesti. Tutkimuksia kissojen hemoplasmainfektioista Espanjassa on kuitenkin vähän. Tämän vuoksi tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida kissojen hemotrooppisten mykoplasmojen esiintyvyyttä ja luonnehtia näihin infektioihin liittyviä riskitekijöitä ja kliinisiä löydöksiä Madridin alueen kissapopulaatiossa Espanjassa. Menetelmät: Polymeraasiketjureaktiota (PCR) käytettiin Mycoplasma haemofelis (Mhf), "Candidatus Mycoplasma haemominutum" (CMhm) ja "Candidatus Mycoplasma turicensis" (CMt) -tartuntojen osoittamiseen 456 asiakkaan omistaman ja 138 Madridin kulkukissan verinäytteistä. Näiden hemoplasmatartuntojen ja epidemiologisten parametrien välisten yhteyksien arvioimiseksi koottiin mahdollisuuksien mukaan tietoja, jotka koskivat merkkejä, ympäristöä, ennaltaehkäisytoimenpiteitä, retrovirustilannetta, kliinisiä oireita ja laboratoriotuloksia. Tulokset: Kissan hemoplasmojen DNA:ta havaittiin 63 kissan verestä 594:stä kissasta (10,6 %), ja Mhf:n esiintyvyys oli 3,7 % (22/594), CMhm:n 8,1 % (48/594) ja CMt:n 0,5 % (3/594). Kulkukissoilla oli tilastollisesti enemmän kissojen hemoplasmoja (15,9 %) ja erityisesti Mhf:tä (8,7 %) kuin asiakkaiden omistamilla kissoilla (9 %) ja 2,2 %). Yhteensä seitsemällä kissalla (1,17 %) oli samanaikainen tartunta "Candidatus M. haemominutum" ja M. haemofelis -bakteerin kanssa, kahdella (0,33 %) "Candidatus M. haemominutum" ja "Candidatus M. turicensis" -bakteerin kanssa ja yhdellä (0,17 %) M. haemofelis ja Candidatus M. turicensis -bakteerin kanssa. Miespuolisuus, veren kerääminen lämpiminä kuukausina ja FeLV/FIV-positiivisuus olivat yhteydessä hemotrooppiseen mykoplasmatartuntaan Madridin kissoilla. Lisäksi asiakkaiden omistamien kissojen ryhmässä hemoplasmatartunta oli yhteydessä aikuisikään, ulkoiluun pääsyyn ja mataliin hematokriitti-, erytrosyytti- ja hemoglobiinipitoisuusarvoihin. Päätelmät: Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen epidemiologinen tutkimus kissojen hemoplasmoista, joka on tehty Keski-Espanjassa (Madrid). Tutkimuksemme vahvistaa, että "Ca. Mycoplasma haemominutum, Mycoplasma haemofelis ja Ca. Mycoplasma turicensis" tarttuu asiakkaiden omistamiin ja kulkukissoihin tällä Espanjan alueella, "Ca. Mycoplasma haemominutum" on yleisin laji. Tarvitaan lisää tutkimuksia, jotta voidaan ymmärtää näiden hemoplasmalajien aiheuttaman luonnollisen infektion merkitys kissoille.

**Tulos**

Epidemiologinen tutkimus hemotrooppisista mykoplasmoista (hemoplasmoista) Keski-Espanjan kissoilla.

**Esimerkki 1.1574**

Adenovirusvektoreita tutkitaan nyt rokotteiden kantajina ihmisten ja eläinten tartuntatautien ehkäisemiseksi. Rokoteantigeenin ilmentämiseen adenovirusvektoreilla on kaksi strategiaa. Ensimmäiseen sisältyy vieraan geenin ekspressiokasetin lisääminen E1-alueelle. Toinen strategia on antigeenin sisällyttäminen viruksen kapsidiproteiineihin. Laajentaaksemme tätä menetelmää olemme etsineet ihmisen adenoviruksen serotyypin 5 pääkapsidiproteiinin heksonista uusia kohtia rokoteantigeenin insertiontia varten. Tätä varten käytimme heksonin hypervariaabelilla alueella (HVR) 7, 8 ja 9 olevia kohtia 15-meripeptidin esittämiseen, joka sisälsi sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen tärkeimmän neutralisoivan epitoopin. Emme kuitenkaan pystyneet pelastamaan viruksia peptidin lisäyksillä HVR 8:aan ja 9:ään, mikä viittaa siihen, että virukset eivät siedä lisäyksiä näissä kohdissa. Sitä vastoin virus, jossa peptidi oli lisätty HVR 7:ään, oli elinkelpoinen - se kasvoi hyvin soluviljelmissä ja lisätty peptidi oli näkyvissä virionin pinnalla.

**Tulos**

Lähetä tilaukset osoitteeseen reprints@benthamscience.ae Exploration of New Sites in Adenovirus Hexon for Foreign Peptides Insertion

**Esimerkki 1.1575**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) koronavirusinfektion äskettäinen taudinpurkaus Koreassa johti suuriin sosioekonomisiin menetyksiin. Tämä sai Korean hallituksen ja suuren yleisön ymmärtämään, miten tärkeää on, että meillä on vakiintunut järjestelmä tartuntatautien torjumiseksi. Vaikka epidemiologinen tutkimus on yksi tärkeimmistä ennaltaehkäisyn osa-alueista, on todettu, että Koreassa on paljon parannettavaa. Tarkastelemme tässä Korean epidemiologisen palvelun nykytilaa ja ehdotamme mahdollisia täydentäviä toimenpiteitä. Tarkastelemme nykyistä kansallista ennaltaehkäisevää infrastruktuuria, mukaan lukien henkilöresurssit, kuten epidemiologisen tiedustelupalvelun virkamiehet, sen hallinnointi ja siihen liittyvät politiikat. Lisäksi kuvaamme näiden resurssien käytännön soveltamista viimeaikaiseen MERS-epidemian puhkeamiseen ja ehkäisevien toimenpiteiden edistymistä. MERS-taudin leviäminen osoitti, että Korean yleinen valmius uusien tartuntatautien varalta on huomattavan heikko. Mielestämme on tärkeää lisätä yhteiskunnan investointeja tautien ehkäisyyn. Mahdollisia ratkaisuja ovat kansanterveyshenkilöstön tukeminen, hallintopolitiikkojen säätäminen ja uusien tartuntatautien tutkimuskeskusten perustaminen. Kansainvälisten ennaltaehkäisevien järjestelmien arviointi, yhteistyötoimien kehittäminen ja parannusten käynnistäminen ovat välttämättömiä. Arvioimme Korean epidemiologista tutkimusjärjestelmää ja julkisia tartuntatautien ehkäisytoimia äskettäisen MERS-taudinpurkauksen valossa. Ehdotamme, että Korean viranomaiset panevat täytäntöön ennaltaehkäisevää politiikkaa, edistävät korkeasti koulutetun henkilöstön kehittämistä ja lisäävät investointeja tartuntatautien ennaltaehkäisyn kansanterveysalalle.

**Tulos**

Tartuntatautien epidemiologisen tutkimuksen tehostaminen Koreassa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksen opetukset.

**Esimerkki 1.1576**

a b s t r a c t SARS-CoV:n papaiinin kaltainen proteaasi (PLpro) on tärkeä viruslääkkeiden torjuntakohde, koska sillä on keskeinen rooli SARS-viruksen replikaatiossa. Paulownia-puun hedelmien MeOH-uutteista saatiin monia pieniä molekyylejä, jotka pystyvät kohdistumaan PLpro:hon. Viisi näistä yhdisteistä oli uusia geranyyloituja flavonoideja, tomentiini A, tomentiini B, tomentiini C, tomentiini D ja tomentiini E (1-5). Uusien yhdisteiden (1-5) rakenneanalyysi NMR:n avulla osoitti, että ne kaikki sisältävät 3,4-dihydro-2H-pyraaniosan. Tämä kemotyyppi on hyvin harvinainen, ja se on peräisin geranyyliryhmän syklisoinnista fenolifunktionaalin kanssa. Useimmat yhdisteet (1-12) estivät PLpro:ta annosriippuvaisesti IC 50 -arvojen ollessa välillä 5,0-14,4 lM. Kaikki uudet yhdisteet, joissa on dihydro-2H-pyraaniryhmä, osoittivat parempaa inhibitiota kuin kantayhdisteet (1 vs. 11, 2 vs. 9, 4 vs. 12, 5 vs. 6). Kineettisissä tutkimuksissa 1-12 osoittautuivat reversiibeleiksi, sekamuotoisiksi inhibiittoreiksi.

**Tulos**

Geranyloidut flavonoidit, joilla on SARS-CoV:n papaiinin kaltainen proteaasin esto Paulownia tomentosan hedelmistä.

**Esimerkki 1.1577**

Taustaa: Vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden (SARI) etiologiakohtaisen esiintyvyyden parempi ymmärtäminen resursseiltaan köyhissä maaseutuympäristöissä auttaa kehittämään ja priorisoimaan ennaltaehkäisystrategioita. Tämän tiedon puutteen korjaamiseksi teimme pitkittäistutkimuksen arvioidaksemme SARI-tapausten esiintyvyyttä lasten keskuudessa Bangladeshin maaseudulla. Menetelmät: Seurasimme kesäkuun ja lokakuun 2010 välisenä aikana ,5-vuotiaita lapsia 67 kylässä ja tunnistimme ne, joilla oli yskää, hengitysvaikeuksia, ikäryhmäkohtaista takypneaa ja/tai vaaratekijöitä yhteisössä tai jotka oli otettu paikalliseen sairaalaan. Tutkimuslääkäri keräsi kliiniset tiedot ja otti nenänielunäytteet kaikista SARI-tapauksista ja veren bakteeriviljelyä varten sairaalaan joutuneilta. Testasimme pyyhkäisynäytteet hengitystiesynktiovirusten (RSV), influenssavirusten, ihmisen metapneumovirusten, adenovirusten ja ihmisen parainfluenssavirusten 1-3 (HPIV) varalta reaaliaikaisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla. Laskimme viruskohtaisen SARI-esiintyvyyden jakamalla uusien sairauksien määrän kunkin lapsen tutkimukseen osallistuneella henkilöajalla.

**Tulos**

Vakavien akuuttien hengitystievirusinfektioiden esiintyvyys väestöpohjaisesti ,5-vuotiaiden lasten keskuudessa maaseudulla.

**Esimerkki 1.1578**

Kyky ohittaa solunsisäinen viruksen vastainen puolustus on välttämätöntä viruksen selviytymiselle, koska sen lisääntyminen tapahtuu vain isäntäsoluissa. Virusten on muokattava soluprosesseja ja antiviraalisia mekanismeja omaksi edukseen koko viruksen elinkaaren ajan. Autofagialla on tärkeä rooli solujen säätelyssä. Sen tehtävänä ei ole ainoastaan kataboloida aggregaattiproteiineja ja vaurioituneita organelleja kierrätystä varten, vaan se toimii myös synnynnäisenä immuniteettina poistaen solunsisäisiä patogeenisiä elementtejä, kuten viruksia. Jotkut virukset ovat kuitenkin kehittyneet säätelemään autofagiaa negatiivisesti estämällä sen muodostumista. Lisäksi jotkut virukset ovat käyttäneet autofagiaa replikaationsa hyväksi. Tähän mennessä on saatu yhä enemmän todisteita siitä, että monet virusproteiinit säätelevät autofagiaa eri solupolkujen kautta. Tässä katsauksessa keskustelemme virusten ja autofagian välisestä suhteesta ja teemme yhteenvedon nykyisistä tiedoista, jotka koskevat autofagiaprosessiin vaikuttavien virusproteiinien toimintoja.

**Tulos**

Kommentti virusproteiinien säätelystä autofagiaprosessissa

**Esimerkki 1.1579**

Hengitystievirustauti voi levitä, kun yhdestä henkilöstä peräisin oleva virusta sisältävä hiukkanen (pisara) aerosolisoituu ja joutuu sen jälkeen joko suoraan tai epäsuoraan kosketukseen toisen henkilön kanssa. Yhä useammissa tutkimuksissa tarkastellaan potilaiden läheisyydestä terveydenhuollon työntekijöille aiheutuvaa ammatillista riskiä. Sopivan ilmanäytteenottomenetelmän valinta on ratkaiseva tekijä kliinisen tutkimuksen analyyttisten suorituskykyominaisuuksien varmistamisessa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata 5 ml:n kompaktin SKC BioSampler ® -näytteenottolaitteen, gelatiinisuodattimen ja lasikuitusuodattimen fysikaalista keräystehokkuutta ja viruskeräystehokkuutta laboratorioympäristössä. Gelatiinisuodatin ja lasikuitusuodatin oli sijoitettu kotitekoiseen suodatinpidikkeeseen. Gelatiini- ja lasikuitusuodattimissa käytettiin upottamista (pyöristämällä ja sen jälkeen sentrifugoimalla). Myös pyyhkäisymenetelmää testattiin virusten keräämiseksi lasikuitusuodattimesta. Kokeet suoritettiin käyttäen H1N1-influenssa A -virusta A/Puerto Rico/8/1934 (IAV-PR8), ja virusten talteenotto määritettiin käyttämällä viljelyä ja kaupallista reaaliaikaista PCR:ää (BioFire ja Xpert). Mittauksia varten käytettiin sumutinta influenssaviruksen liuoksen aerosolisoimiseksi PBS:ään, ja hiukkaskokojakaumien määrittämiseen käytettiin kahta Scanning Mobility Particle Sizers -mittalaitetta. SKC BioSampler osoitti U-muotoista fyysistä keräystehokkuutta, joka oli alhaisin noin 30-50 nm:n hiukkasilla ja korkein 10 nm:n ja 300-350 nm:n hiukkasilla tutkittavalla kokoalueella. Ilmavirta ja aika vaikuttivat voimakkaasti gelatiinisuodattimen fyysiseen keräystehokkuuteen: vakaa keräys kaikissa hiukkaskokoluokissa havaittiin vain, kun näytteenottoaika oli 2 l/min 9 minuutin ajan, muutoin havaittiin suodattimen hajoamista. Lasikuitusuodatin osoitti kaikkien testattujen näytteenottimien korkeinta fyysistä keräystehokkuutta (100 % kaikkien hiukkaskokojen osalta), mutta sen yleinen virusten talteenottotehokkuus oli kuitenkin huonoin (liian alhainen kvantifioitavaksi). SKC BioSampler -näytteenottimen ja gelatiinisuodattimen korkein viruskeräystehokkuus oli 5 % ja 1,5 %. Kaiken kaikkiaan SKC BioSampler oli suodattimia parempi. Tuloksia tulkittaessa on tärkeää ottaa huomioon näytteenottimeen tulevien virusten kokonaispitoisuus.

**Tulos**

Kolmen bioaerosolinäytteenottimen suorituskyvyn vertailu influenssaviruksen osalta.

**Esimerkki 1.1580**

Hyttysten levittämän zikaviruksen (ZIKV) aiheuttaman tartunnan ja taudin nopea maailmanlaajuinen leviäminen on herättänyt suurta huolta. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että ZIKV voi tarttua myös seksuaalisesti, mikä lisää entisestään altistumisriskiä tälle virukselle. Tähän leviämiseen liittyy mikrokefalian ja muiden synnynnäisten poikkeavuuksien dramaattinen lisääntyminen ZIKV:n tartunnan saaneiden äitien lapsilla sekä Guillain Barren oireyhtymän lisääntyminen tartunnan saaneilla aikuisilla. Tärkeää on, että ZIKV-infektiota vastaan ei ole olemassa lisensoituja hoitoja tai rokotteita. Tässä tutkimuksessa kehitämme ja arvioimme uuden synteettisen DNA-rokotteen, joka kohdistuu ZIKV:n pre-membraani+kuoriproteiineihin (prME), tehoa in vivo. Plasmidikonstruktion alustavien in vitro -kehitys- ja arviointitutkimusten jälkeen hiiret ja kädelliset immunisoitiin tällä prME-dna-pohjaisella immunogeenillä elektroporaatiovälitteisen tehostetun DNA-jakelun avulla. Rokotettujen eläinten havaittiin tuottavan antigeenispesifistä solu- ja humoraalista immuniteettia ja neutralointiaktiivisuutta. Hiirillä, joilta puuttuu interferoni (IFN)-α/β -reseptoreita (nimetty IFNAR - / - ), immunisointi tällä DNA-rokotteella aiheutti in vivo -virushaasteen jälkeen 100-prosenttisen suojan infektioon liittyvää painonlaskua tai kuolemaa vastaan ja esti lisäksi viruksen aiheuttaman patologian aivokudoksessa. Lisäksi kädellisten ZIKV:n vastaisen immuuniseerumin passiivinen siirto suojasi IFNAR - / -hiiriä myöhemmältä viruksen aiheuttamalta haasteelta. Tämä tutkimus NHP:llä ja patogeenisessä hiirimallissa tukee prME:hen kohdistuvien immuunivasteiden merkitystä ZIKV-infektiossa ja viittaa siihen, että tätä rokotteen lähestymistapaa koskevalla lisätutkimuksella voi olla merkitystä ZIKV:n torjunnassa ja tautien ehkäisyssä ihmisillä.

**Tulos**

ARTIKLA In vivo-suoja ZIKV-infektiota ja patogeneesiä vastaan passiivisen vasta-aineensiirron ja aktiivisen immunisoinnin avulla prMEnv-DNA-rokotteella.

**Esimerkki 1.1581**

Munne-koronaviruksen JHM:n lämpötilaherkät mutantit aiheuttivat sub~ akuuttia demyelinaatti 8 -enkefalomyeliittiä (SD~E) nuorilla~ rotilla. Neurologiset oireet liittyivät keskushermoston (CNS) valkean aineen primaarisen d~my¢;linaation3 huomattavaan vaurioon, ja ne kehittyivät useista viikoista kuukausiin kestävän inkubaatioajan jälkeen. Monet rotat selvisivät hengissä tästä tartunnasta ja rco3veroituivat kokonaan tästä keskushermoston taudista. SDE:stä selvinneistä 8 43:sta, 9 ra'~ssa kehittyi ~'elapse 27-153 päivää ensimmäisen kohtauksen puhkeamisen jälkeen. Neuropatologinen tutkiminen näissä eläimissä paljasti tuoreen ¢~emyelinaation alueita yhdessä vanhojen remyelinaatiovaurioiden kanssa. V'md-antigeenejä oli havaittavissa tuoreiden leesioiden läheisyydessä, ja joissakin tapauksissa infektiovirus oli uudelleen i~lattu rotilta, joilla oli matalat JHM-viruksen antibl~y-titterit. Nämä tulokset osoittavat, että JHM-viruksen mutantit voivat indusoida uusiutuvan demyelinoivan tautiprosessin, johon liittyy pysyvää infektiota ja joka muistuttaa jonkin verran kroonista kokeellista allergista enkef~dor~ayel/tis:tä.

**Tulos**

Relapsoiva subakuutti demyelina~:in enkefalomyeliitti rotilla koronaviruksen JHM-infektion aikana.

**Esimerkki 1.1582**

Koiraan tarttuvan penikkatautiviruksen (CDV) villityyppisten ja rokotekantojen havaitsemiseksi ja erottamiseksi toisistaan kehitettiin multipleksinen käänteinen transkriptio-polymeraasiketjureaktio (RT-nPCR) -menetelmä (multiplex reverse transcription-nested polymerase chain reaction, RT-nPCR). CDV:lle spesifisiä alukkeita (P1 ja P4), jotka vastaavat CDV:n genomin erittäin konservoitunutta aluetta, käytettiin yhteisenä alukeparina pesäkkäisen PCR:n ensimmäisen kierroksen PCR:ssä. CDV:n villityypin kannoille spesifisiä alukkeita P2 käytettiin etummaisena alukkeena yhdessä yhteisen käänteisalukkeen P4 kanssa pesäkkäisen PCR:n toisella kierroksella. Alukkeita P3, P5, jotka ovat spesifisiä CDV:n villityypin kannalle tai rokotekannalle, käytettiin etummaisena alukkeena yhdessä yhteisen käänteisalukkeen P4+P6 kanssa pesäkkäisen PCR:n toisella kierroksella. Rokotekannan genomisesta RNA:sta monistettiin 177 bp:n fragmentti ja villityypin kannan genomisesta RNA:sta 247 bp:n fragmentti RT-nPCR:ssä, ja rokotekannan ja villityypin kantojen sekanäytteistä monistettiin kaksi 247 bp:n ja 177 bp:n fragmenttia. Infektoimattomista soluista tai Newcastlen tautiviruksen (NDV), koiran parvoviruksen (CPV), koiran koronaviruksen (CCV), raivotautiviruksen (RV) tai koiran adenoviruksen (CAV) infektoimista soluista ei saatu aikaan monistumista. RT-nPCR-menetelmää käytettiin 30 kenttänäytteen havaitsemiseen, joissa epäiltiin koiran penikkatautia Heilongjiangin ja Jilinin maakunnista, ja 51 näytteen havaitsemiseen Shandongin maakunnassa. Tuloksena 30 näytteestä todettiin villityypin kaltaisiksi ja 5 rokotekannan kaltaisiksi. RT-nPCR-menetelmällä voidaan tehokkaasti havaita ja erottaa villityyppiset CDV-tartunnan saaneet koirat CDV-rokotteella rokotetuista koirista, joten sitä voidaan käyttää kliinisessä havaitsemisessa ja epidemiologisessa seurannassa.

**Tulos**

Avoin saatavuus LYHYT RAPORTTI Moninkertainen käänteinen transkriptio-polymeraasiketjureaktio koiran penikkatautiviruksen villityyppisten ja rokotekantojen havaitsemiseksi ja erottamiseksi toisistaan.

**Esimerkki 1.1583**

Wistar-rotat inokuloitiin ihon alle joko tyypin 1 (HSV,) tai tyypin 2 (HSVJ Herpes simplex -viruksella 5 päivän iässä. Eläimet lopetettiin äärimmäisessä tilassa tai 14 vuorokauden tarkkailujakson päätyttyä inokulaation jälkeen. Molemmissa ryhmissä havaittiin akuutti destruktiivinen meningoenkefaliitti, johon liittyi verenvuotoa ja leukosyyttistä infiltraatiota. Joissakin HSV:llä inokuloiduissa eläimissä havaittiin polykaryosyyttejä, jotka koostuivat pikkuaivojen sisäisen granulaarisen kerroksen soluista. Nämä monitumaiset solut näyttivät muodostuneen viruksen infektoimien solujen fuusioituessa, ja intranukleaarisia inkluusiokappaleita havaittiin. Vauriot leptomeningissä olivat erityisen silmiinpistäviä eläimissä, joihin oli tartutettu HSV,. Viruksen replikaatio leptomeningeksen soluissa osoitettiin elektronimikroskopialla.

**Tulos**

Leptomeningiitti ja poiykaryosyyttien muodostuminen Herpes simplex -viruksen ihon alle inokuloimien rottien keskushermostossa.

**Esimerkki 1.1584**

Hiiva-kaksoishybridijärjestelmä (Y2H) on tehokas menetelmä proteiini-proteiini-interaktioiden tunnistamiseksi in vivo. Tässä kuvataan Y2H-seulontastrategioita, joissa käytetään avoimien lukukehysten (ORF) ja cDNA-kirjastojen määriteltyjä kirjastoja. Joukkoon perustuva Y2H-järjestelmä soveltuu hyvin pienten genomien interaktiotutkimuksiin, joissa olemassa oleva ORFeome kloonautuu mieluiten rekombinaatioon perustuvassa kloonausjärjestelmässä. Suuria genomeja varten yhdistetty kirjastoseulonta, jota seuraavat Y2H-pareittaiset uusintatestit voivat olla tehokkaampia ajan ja resurssien kannalta, mutta moninkertainen näytteenotto on tarpeen kattavan seulonnan varmistamiseksi. Vaikka Y2H:n vääriä positiivisia tuloksia voidaan vähentää tehokkaasti käyttämällä sisäänrakennettuja kontrolleja, uusintatestausta ja tausta-aktivoinnin arviointia, Y2H-vektorijärjestelmien useiden varianttien käyttöönotto on välttämätöntä väärien negatiivisten tulosten vähentämiseksi ja interaktomin kattavan kattavuuden varmistamiseksi.

**Tulos**

Proteiini-proteiini-interaktomiverkostojen kartoittaminen käyttämällä hiiva-kaksoishybridiruutuja (Yeast Two-Hybrid Screens)

**Esimerkki 1.1585**

Taustaa: Eläinten ja ihmisten sporotsoiitti-immunisointi klorokiinilla (CPS-CQ) suojatun kemoprofylaktisen suojan alla saa aikaan tehokkaan steriilin suojan malariaa vastaan. Ihmisillä CPS-CQ on silmiinpistävän tehokkaampi kuin immunisointi säteilyllä heikennetyillä sporotsoiiteilla (RAS), mikä herättää hypoteesin, että tämä saattaa osittain johtua CQ:sta. Klorokiini, joka on vakiintunut malarialääke, tunnetaan myös immuunijärjestelmää muokkaavista ominaisuuksistaan, mukaan lukien ristipresentaation parantaminen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, parantaako CQ:n samanaikainen anto sporotsoiitti-immunisaation aikana soluvasteet ja suojaava teho Plasmodium berghei -malleissa. Menetelmät: Suoritettiin useita kokeita valituilla täydentävillä P. berghei -hiirimalleilla Balb/cByJ- ja C57BL/6j-hiirillä. Ensinnäkin tutkittiin CQ:n antamisen vaikutusta RAS-immunisaation aiheuttaman suojan ja immuunivasteen induktioon. Seuraavaksi tutkittiin CQ:n vaikutusta circumsporozoite (CS) -proteiinille spesifisten CD8 + T-solujen induktioon immunisoimalla mutanttia CS-proteiinia ilmentävillä P. berghei-loisilla. Lopuksi suoritettiin suora vertailu CPS-CQ:n ja CPS:n ja meflokiinin (MQ) välillä, joka on malarialääkkeeksi tarkoitettu lääke, jolla on vain vähän tunnettuja immuunijärjestelmää muokkaavia vaikutuksia. Tulokset: Kun CQ:ta annettiin samanaikaisesti immunisoinnin aikana asteittaisten RAS-määrien kanssa, tämä ei johtanut muistin CD8+ T-solujen kokonaismäärän tai CS-proteiinispesifisten CD8+ T-solujen frekvenssien kasvuun. Myös loispesifinen sytokiinituotanto ja suojaus pysyivät muuttumattomina. CQ:n korvaaminen MQ:lla CPS-immunisaatiossa johti siihen, että IFNγ:tä tuottavien muisti-T-solujen prosenttiosuudet maksassa vähenivät merkittävästi (p = 0,01), mutta suoja oli samanlainen. Päätelmät: Tämä tutkimus ei anna näyttöä CQ:n suorasta hyödyllisestä vaikutuksesta sporozoite-indusoitujen immuunivasteiden ja suojan induktioon P. berghei -malariamalleissa. Vaihtoehtoisesti CPS:n suurempi tehokkuus verrattuna RAS:ään saattaa selittyä CQ:n epäsuoralla vaikutuksella, joka johtuu verivaiheiden altistumisen rajoittamisesta immunisoinnin jälkeen, tai lisääntyneellä antigeenialtistuksella ja siten immuunivasteen laajuuden paranemisella.

**Tulos**

Klorokiinin vaikutuksen tutkiminen Plasmodium berghei -malarian sporozoite-indusoimaan suojaan ja immuunivasteisiin.

**Esimerkki 1.1586**

Kokeellisissa tutkimuksissa arvioitiin kahta puuvillarottien lajia, Sigmodon hispidus ja Sigmodon fulviventer, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) mallina. Kustakin eläimestä kerättiin veri- ja turbinaattihuuhtelunäytteet sekä keuhkokudosta eri ajankohtina SARS-koronaviruksen (CoV) tartunnan jälkeen, jotta viruksen mahdollinen kasvukäyrä voitiin määrittää Vero E6 -soluissa tehtävällä vakioinfektiivisyysmäärityksellä. Lisäksi keuhkoista, maksasta, pernasta ja munuaisista otettiin leikkeet, joita käytettiin histologiseen analyysiin. Kaikkia eläimiä tarkkailtiin päivittäin sairauden merkkien varalta, ja joissakin kokeissa eläimet punnittiin sinä päivänä, jona ne uhrattiin. Tulokset osoittivat, että puuvillarotat, S. hispidus ja S. fulviventer, eivät olleet käyttökelpoinen malli SARS-CoV-infektiolle tai -sairaudelle. Tätä havaintoa tukivat se, että sairauden merkkejä ei esiintynyt, veressä ja kudoksissa ei havaittu johdonmukaisesti virusta eikä merkittäviä histopatologisia muutoksia. Tartunnan saaneet eläimet kykenivät kuitenkin tuottamaan neuralisoivia vasta-aineita SARS-CoV:tä vastaan, mikä viittaa siihen, että serokonversio tapahtui. Lisätutkimukset ovat perusteltuja muiden eläinlajien huomioon ottamiseksi, kun pyritään löytämään parempia eläinmalleja SARS-CoV-rokotteiden ja viruslääkkeiden arviointia varten. Avainsanat: Puuvilla-rotat-SARS-mallieläin.

**Tulos**

Puuvatturottien arviointi vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän mallina

**Esimerkki 1.1587**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että hiiriä voidaan suojata hiiren hepatiittiviruksen (JHMV) neurotrooppisen JHM-kannan tappavalta infektiolta siirtämällä adoptiivisesti virukselle spesifisiä viivästyneen tyypin yliherkkyyttä (DTH) indusoivia T-soluklooneja. Suojaukseen ei liity viruksen replikaation tukahduttamista keskushermostossa (CNS) tai viruksen vasta-ainevasteen vahvistamista. Tässä raportissa olemme vertailleet JHMV:n aiheuttamia keskushermostovaurioita tappavasti infektoituneissa ja T-solukloonilta suojatuissa hiirissä. Virusspesifisten T-solukloonien läsnäolo aiheutti mononukleaaristen solujen infiltraation ohimenevän lisääntymisen suojattujen hiirten aivojen parenkyymiin, mikä vastaa aiempia tietoja, joiden mukaan DTH-vaste on vastuussa suojasta. Immunohistokemialliset tutkimukset viittasivat lisäksi siihen, että virus ei replikoitunut ependyymissä tai soluvälitteisessä infiltraatissa, mutta että T-solukloonin läsnäolo esti hermosolujen infektion. Vaikka in vivo -solutrooppisuuden tehokkaan muuttamisen mekanismia ei tunneta, selviytymiseen liittyy lisääntynyt kohdekudosten spesifinen tuho, johon liittyy fulminantti CNS-demyelinaatio ja lisääntynyt pysyvän infektion esiintyvyys.

**Tulos**

Tutkimukset mekanismista, jolla viiveen aiheuttamaa yliherkkyyttä indusoivat T-solukloonit suojaavat akuutilta virusperäiseltä enkefalomyeliitiltä.

**Esimerkki 1.1588**

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi, joka kuuluu M2-metalloproteaasiperheeseen, ja endoteliinia konvertoiva entsyymi, joka kuuluu M13-perheeseen, ovat keskeisiä komponentteja nisäkkäiden verenpaineen ja elektrolyyttitasapainon säätelyssä. Tästä näkökulmasta ne toimivat tärkeinä lääkekohteina. Äskettäin havaittiin näiden entsyymien osallistuminen Alzheimerin taudin kehittymiseen. Näiden entsyymien homologien olemassaolo selkärangattomilla osoittaa, että nämä entsyymijärjestelmät ovat evoluution aikana pitkälle säilyneitä. Useimmilla selkärangattomilla ei ole suljettua verenkiertojärjestelmää, mikä sulkee pois verenpaineen säätelijöiden tarpeen. Siksi nämä organismit ovat erinomaisia kohteita, kun halutaan saada uusia tietoja ja paljastaa näiden tärkeiden entsyymien uusia fysiologisia tehtäviä. Tässä luvussa tarkastellaan ACE:n ja ECE:n rakenteellisia ja toiminnallisia näkökohtia ja keskitytään erityisesti näiden entsyymien homologeihin selkärangattomissa.

**Tulos**

Angiotensiiniä ja endoteliinia konvertoivien entsyymien rakenne, evolutiivinen säilyvyys ja toiminta

**Esimerkki 1.1589**

Taustaa: Alkionoituja kananmunia on käytetty 1900-luvun puolivälistä lähtien monenlaisten eläinvirusten kasvattamiseen korkeisiin titereihin. Toistaiseksi munia on kuitenkin käytetty vain rajoitetusti rekombinanttiproteiinien tuotannossa. Kuvaamme nyt Sendai-viruksen minigenomiin perustuvan järjestelmän, jolla voidaan tuottaa suuria määriä heterologisia virusglykoproteiineja alkionmunien allantoic-ontelossa. Tulokset: Ihmisen hengitysteiden synktioviruksen (HRSV) ja ihmisen metapneumoviruksen (HMPV) fuusioproteiinien (F) liukoisia muotoja, joista puuttuivat niiden transmembraaniset ja sytoplasmiset domeenit, tuotettiin allantoisen nesteen allantoisen nesteen avulla Sendai-minigenomijärjestelmällä. Ensimmäinen vaihe oli kiinnostavia proteiineja koodaavien Sendai-viruksen minigenomien pelastaminen soluviljelmissä villityyppisen Sendai-viruksen avulla. Toinen vaihe oli tällaisten rekombinanttivirusten lisääminen yhdessä apuviruksen kanssa kanan alkion munien allantoisiin onteloihin ja kuljettaminen proteiinien tuotannon optimoimiseksi. Verrattuna samojen proteiinien tuottamiseen solujen supernatantissa, jotka oli infektoitu vaccinia-rekombinanteilla, allantoisen nesteen saanto oli 5-10 kertaa suurempi. Näiden liukoisten proteiinien mutanttimuodot voitiin helposti rakentaa paikkaohjatulla mutageneesillä ja ilmentää munissa samaa menetelmää käyttäen. Sendain minigenomijärjestelmän yksinkertaisuus ja taloudellisuus sekä munien allantoisen nesteen korkea saanto tekevät siitä houkuttelevan menetelmän rakennetutkimuksiin tarkoitettujen liukoisten glykoproteiinien ilmentämiseen.

**Tulos**

Liukoisten glykoproteiinien korkeatasoinen ilmentyminen alkioidun kananmunan allantoiseen nesteeseen Sendai-viruksen minigenomijärjestelmän avulla.

**Esimerkki 1.1590**

medRxiv preprint [Tiivistelmä]Tavoite Coronavirus 2019 (COVID-19) on muuttunut pandemiaksi maailmassa. IgG-IgM-yhdistelmävasta-ainetestin tarve on nousussa, mutta tiedot diagnostisten indeksien arvioinnista olivat riittämättömiä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida SARS-CoV-2:n nopean IgG-IgM-yhdistetyn vasta-ainetestin diagnostisia indeksejä. Menetelmät Tutkimukseen osallistui yhteensä 179 potilasta. Seerumi kerättiin IgG-IgM-yhdistelmävasta-ainetestiä varten ja vastaavat nenän ja nielun pyyhkäisynäytteet SARS-CoV-2 RT-PCR:ää varten. SARS-CoV-2 RT-PCR-tulosten perusteella tutkimuksen kohteena olevat potilaat luokiteltiin PCR-positiiviseen ryhmään 90 potilasta ja PCR-negatiiviseen ryhmään 89 potilasta. Tulokset 1. 90:stä PCR-positiivisesta näytteestä 77:lle SARS-CoV-2 IgG-IgM -testipakkaus oli positiivinen, jolloin herkkyys oli 85,6 %. Samaan aikaan 89 PCR-negatiivisesta näytteestä 8 näytettä todettiin positiivisiksi, jolloin spesifisyys oli 91 %. Tämän testisarjan positiivinen ennustearvo oli 95,1 %, negatiivinen ennustearvo 82,7 % ja tarkkuus 88,3 %. IgG/IgM-testisarjan ja RT-PCR:n välinen Kappa-tehokkuus oli 0,75. 2. Tarkkuus lievässä/yleisessä ja vaikeassa/kriittisessä alaryhmässä oli 73,9 % ja 97,7 %. Tarkkuus kliinisesti vahvistetuissa, epäillyissä tapauksissa ja muissa taudin alaryhmissä oli 70 %, 60 % ja 100 %. 3. Potilaat jaettiin edelleen ryhmiin "0-7", "8-15" ja ">= 16" sen mukaan, kuinka kauan sairauden puhkeamisesta oli kulunut näytteenottoon. Herkkyys, spesifisyys ja tarkkuus näissä kolmessa ryhmässä olivat 18,8 %, 77,8 % ja 40 %; 100 %, 50 % ja 87,5 %; 100 %, 64,3 % ja 93,9 %. Johtopäätökset Tämän helppokäyttöisen IgG/IgM-yhdistelmätestipakkauksen herkkyys ja spesifisyys olivat riittävät, ja sen lisäksi se oli lyhyt, eikä se vaatinut lisälaitteita tai ammattitaitoisia teknikkoja, mikä kaikki yhdessä edisti sen soveltuvuutta massatestaukseen. Nykyisessä vaiheessa se ei voi korvata SARA-CoV-2:n nukleiinihappo-RT-PCR:ää, mutta sitä voidaan käyttää RT-PCR:ää täydentävänä vaihtoehtona. RT-PCR:n ja IgG-IgM-yhdistelmätestipakkauksen yhdistelmä voisi tarjota lisätietoa SARS-CoV-2-infektion diagnosointiin.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n nopean IgG/IgM-yhdistelmävasta-ainetestin diagnostiset indeksit

**Esimerkki 1.1591**

Virukset aiheuttavat ihmisissä lukuisia sairauksia, joista osa on kuolemaan johtavia ja osa erittäin invalidisoivia. Suurin osa virustauteja tarttuu imeväisiin ja pikkulapsiin, kun taas toiset iskevät parhaassa iässä oleviin ihmisiin. Siksi on erittäin tärkeää kehittää ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä virustauteja vastaan. Rokottaminen on kustannustehokkain lääketieteellinen toimenpide tartuntatautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden ehkäisemiseksi. Tällä hetkellä on saatavilla useita tehokkaita ja turvallisia rokotteita useita lääketieteellisesti merkittäviä virustauteja vastaan. Monet niistä on valmistettu Intiassa, ne vastaavat kansainvälisiä standardeja ja ovat kohtuuhintaisia. Monia muita virustauteja, joita vastaan rokotteita ei tällä hetkellä ole saatavilla, tutkitaan parhaillaan useissa kansallisissa laboratorioissa ja yksityisen sektorin yrityksissä Intiassa. Tässä katsauksessa tuodaan esiin erilaisia rokotteilla ehkäistävissä olevia virustauteja, jotka ovat erityisen tärkeitä Intialle, ja pyritään antamaan katsaus erilaisiin rokotteisiin, joita on tällä hetkellä saatavilla tai joita kehitetään parhaillaan Intiassa. Intia on vahvasti läsnä maailmanlaajuisessa rokotusskenaariossa. Maassa on tällä hetkellä ainakin 13 merkittävää rokotevalmistajaa, ja määrä kasvaa jatkuvasti. Intia on merkittävä rokotteiden maahantuoja ja viejä [1], ja Intian rokotemarkkinoiden arvo on yli 1,5 miljardia Yhdysvaltain dollaria.

**Tulos**

Virusrokotteet Intiassa: Intia: Yleiskatsaus: Yleiskatsaus

**Esimerkki 1.1592**

Taustaa: Sairaaloissa säilytettävien henkilökohtaisten suojavarusteiden määrä on kuitenkin ollut epäselvä. Tavoitteet: Tämän asiakirjan tarkoituksena on ehdottaa PPE-laskentajärjestelmää, joka auttaa sairaaloita päättämään PPE-varastojensa määrästä. Menetelmät: Tutkimme useiden maiden influenssaohjeita sekä suojavälineitä ja tartuntatauteja käsitteleviä tutkimusjulkaisuja. PPE-laskentajärjestelmä sisälsi tekijöitä, kuten influenssapandemian ajanjakson, riskiluokituksen terveydenhuollon työntekijätyypin mukaan sekä terveydenhuollon työntekijän PPE-valmisteiden tyypin ja määrän päivää kohden. Tulokset: Tulimme siihen tulokseen, että korkean riskin ryhmään kuuluville terveydenhuollon työntekijöille olisi varattava 4 PPE-sarjaa (N95-hengityssuojaimet, kaksoiskäsineet, kaavut ja suojalasit) päivässä. Vastaavasti keskisuuren ja matalan riskin ryhmissä tarvitaan 2 sarjaa asianmukaisia PPE-valmisteita riskitasosta riippuen. Lisäksi jokaiselle työntekijälle ja sairaalahoidossa olevalle potilaalle tarvitaan 2 kirurgista naamiota ja jokaiselle avohoidossa olevalle potilaalle 1 naamari. Henkilönsuojainten varasto on varattava vähintään 8 viikon pandemiaa varten. Johtopäätökset: PPE-varaston hankkiminen edellyttää huomattavaa budjettia. Tässä asiakirjassa esitetty PPE-laskentajärjestelmä toivottavasti tukee sairaaloita niiden päättäessä PPE-varastostaan.

**Tulos**

Henkilökohtaisten suojavarusteiden varastointi sairaaloissa: Varautuminen influenssapandemioihin

**Esimerkki 1.1593**

Isännän virusvastaisuuteen kuuluu interferonien ja proinflammatoristen sytokiinien induktio, mutta myös solukuoleman reittien, kuten apoptoosin, aktivoituminen viruksen lisääntymisen ja leviämisen rajoittamiseksi. Tämä isännän puolustus on tiukasti säädelty infektion poistamiseksi ja samalla viruksen patogeneesiin liittyvien kudosvaurioiden rajoittamiseksi. Posttranslationaaliset modifikaatiot, erityisesti fosforylaatio, ovat viruksenvastaisen puolustuksen keskeisiä säätelijöitä, mikä merkitsee proteiinifosfataasien tärkeää roolia. Tässä tutkimuksessa selvitettiin kaksoispesifisen fosfataasi 1:n (DUSP1) roolia isännän puolustuksessa ihmisen hengitystie-synktiovirusta (RSV) vastaan, joka on patogeeninen Pneumoviridae-heimon virus, ja Sendai-virusta (SeV) vastaan, joka on mallivirus, jota ollaan kehittämässä RSV:n vastaisen rokotteen vektoriksi. Havaitsimme, että DUSP1:n säätely lisääntyy ennen kuin se joutuu proteasomaaliseen hajoamiseen. DUSP1 ei estä virusvastaista vastetta, mutta säätelee negatiivisesti viruksen aiheuttamaa JNK/p38 MAPK -fosforylaatiota. Vuorovaikutus JNK-interacting protein 1 -telineproteiinin kanssa estää DUSP1:n JNK:n defosforylaation, mikä todennäköisesti selittää sen, että AP-1-aktivoituminen ja sytokiinien tuotanto ovat suojassa DUSP1:n estolta. On tärkeää, että DUSP1 edistää SeV:n aiheuttamaa apoptoosia ja estää solujen migraatiota RSV-infektoituneissa soluissa. Yhteenlaskettuna tietomme paljastavat DUSP1:n aiemmin tunnistamattoman valikoivan roolin kudosvaurioiden ja korjauksen säätelyssä RSV- ja SeV-infektioiden aikana. . CC-BY-NC-ND 4.0 International -lisenssi on saatavissa a Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. Se . https://doi.org/10.1101/163360 doi: bioRxiv preprint perustuu monimutkaiseen joukkoon fosforylaatioita, joita välittävät pääasiassa TANK-sitova kinaasi 1 (TBK1)/ IκB-kinaasi epsilon (IKKε) -kinaasit 13-17 . NF-κB:n, pääasiassa p65/p50:n, aktivoituminen SeV- ja RSV-infektioiden aikana tapahtuu NF-κB:n inhibiittoriproteiini IκBα:n ja p65-alayksikön IκB-kinaasista (IKK) riippuvan fosforylaation kautta 18, 19 . AP-1:n aktivoitumiseen johtava signaalikaskadi on vaikeaselkoisempi, mutta se johtaa viime kädessä JNK:n ja p38 Mitogeeniaktivoitujen proteiinikinaasien (MAPK:t) fosforylaatioon ydintranskriptiotekijä 2:n (ATF-2) ja c-Jun-alayksiköiden fosforylaatioon 10,20,21 . Näiden transkriptiotekijöiden aktivoituminen edistää varhaisten antiviraalisten geenien, tyypin I/III IFN:ien sekä proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien transkriptiota 12, 22, 23 . Vastauksena IFN:iin indusoituu satoja interferonin stimuloimia geenejä (ISG), jotka rajoittavat viruksen replikaatiota tehostamalla viruksen havaitsemista ja synnynnäisen immuunijärjestelmän signalointia, sytoskeletin uudelleenmuokkausta, proteiinien translaation estämistä, apoptoosin indusointia ja muita antiviraalisia toimintoja 24-26 . Näiden samojen PRR:ien on myös osoitettu aktivoivan IFN:stä riippumattomia solukuolemapolkuja, mukaan lukien apoptoosi 8 . Viruksen havaitsemisen jälkeisiin reitteihin osallistuvien signaalinvälitysproteiinien posttranslationaaliset modifikaatiot (PTM), mukaan lukien fosforylaatio, ubikvitylaatio ja asetylaatio, ovat ratkaisevan tärkeitä, jotta synnynnäinen immuunivaste voidaan säätää hienosäädetysti 27 . Fosforylaatio-PTM:ien hyvin dokumentoidun merkityksen perusteella virusvastaisen vasteen säätelyssä on alettu tunnistaa signaalitapahtumia negatiivisesti sääteleviä proteiinifosfataaseja. Ser/Thr-proteiinifosfataasi 1:n (PP1) täsmällinen rooli antiviraalisessa vasteessa on edelleen hämärän peitossa, sillä PP1α:n ja PP1γ:n havaittiin defosforyloivan MDA-5:tä ja RIG-I:tä, mikä johtaa niiden aktivoitumiseen 28 , ja niiden kuvattiin myös olevan vastuussa IRF3:n keskeisten C-terminaalisten fosforisidien defosforyloinnista, mikä johtaa sen estämiseen 29 . Useimmat . CC-BY-NC-ND 4.0 International -lisenssi on saatavissa seuraavin ehdoin: Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/kirjoittaja. Se . https://doi.org/10.1101/163360 doi: bioRxiv preprint 15 Clement, J. F. et al. IRF-3:n fosforylaatio Ser 339:ssä tuottaa IRF-3:n hyperaktiivisen muodon dimerisaation ja CBP-assosiaatioiden säätelyn kautta.

**Tulos**

Robitaille ym. 1 DUSP1 säätelee apoptoosia ja solujen migraatiota, mutta ei JIP1-suojatun sytokiinivasteen toimintaa hengitystie- ja Sendai-virusinfektion aikana.

**Esimerkki 1.1594**

Eliöperäisten vieraslajien aiheuttamat ekologiset häiriöt on todettu kasvavaksi uhaksi maailmanlaajuiselle kestävyydelle. Vierasperäisten vieraskasvilajien katsotaan olevan yksi tärkeimmistä biologisen monimuotoisuuden vähenemisen aiheuttajista, mikä muuttaa ekosysteemipalveluja ja sosioekonomisia olosuhteita eri mekanismien kautta. Vaikka vierasperäisten vieraslajien ekologiset vaikutukset on hyvin dokumentoitu, niiden taloudellista kvantifiointia, toimeentuloa koskevia näkökohtia, bioteknisiä näkymiä (mm. fytoremediaatio, bioenergia, nanohiukkasten fytosynteesi, biolääketieteelliset ja teolliset sovellukset) ja ihmisten terveysriskien arviointeja koskevia tutkimuksia ei ole riittävästi. Tässä yhteydessä tämän yleiskatsauksen tavoitteena oli tutkia IAPS:n aiheuttamia ympäristö-, sosioekologisia ja terveysriskejä sekä IAPS:n ja elinympäristön pirstoutumisen, ilmaston ja maankäytön muutosten yhteisvaikutuksia. Tätä varten korostetaan, että IAPS:n kestävässä hallinnassa tarvitaan integroitua monitieteistä tutkimusta. Hallintanäkymiä voidaan edelleen vahvistaa yhdistämällä ne paikkatietotekniikkaan (kaukokartoitus ja GIS) kartoittamalla ja seuraamalla IAPS:n leviämistä. Lisäksi IAPS:n hallintaa laajennetaan IAPS:n ekologisten indikaattoreiden, bioturvallisuuden ja riskinarviointiprotokollien näkökulmiin kriittisen keskustelun avulla. Lisäksi luetellaan IAPS:n myönteiset ja kielteiset vaikutukset ympäristöön, terveyteen, ekosysteemipalveluihin ja sosioekonomiaan (toimeentuloon), jotta IAPS:n hallintaa varten voitaisiin kehittää järkevä poliittinen kehys ihmisten terveyteen kohdistuvien vaikutusten lieventämiseksi.

**Tulos**

Haitalliset vieraskasvilajit: Niiden vaikutus ympäristöön, ekosysteemipalveluihin ja ihmisten terveyteen.

**Esimerkki 1.1595**

Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti on harvinainen keskushermoston sairaus, joka voi ilmetä monin eri tavoin. Siksi erityisesti ADEM:n ensimmäinen kohtaus on edelleen diagnostinen pulma. Varhainen ennakointi ja diagnosointi on tärkeää paremman lopputuloksen kannalta. Esittelemme akuutin disseminoituneen enkefalomyeliitin tapauksen, jolla oli aluksi epätyypillisiä kliinisiä piirteitä, joihin kuului yskää, yskää ja kuumetta, ja jossa ilmeni myöhemmin outoja neurologisia piirteitä, ja joka diagnosoitiin radiokuvantamisen perusteella akuutiksi disseminoituneeksi enkefalomyeliitiksi.

**Tulos**

Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti: kehotus lääkäreille pitää tämä harvinainen sairaus kliinisessä tutkassa Tapausseloste Avoin pääsy

**Esimerkki 1.1596**

Tarkoitus: Vuoden 2019 koronavirustauti muistuttaa meitä SARS-epidemiasta vuonna 2003, ja tähän mennessä kortikosteroidia on yleisesti annettu vakaville COVID-19-potilaille. Reisiluun pään osteonekroosi (ONFH) on yleinen invalidisoiva komplikaatio kortikosteroidihoitoa saaneiden toipuvien SARS-potilaiden keskuudessa. Kiinassa huomattava määrä toipuvia SARS-potilaita, joilla oli steroidien aiheuttama ONFH, oli saanut konservatiivista hoitoa perinteisen kiinalaisen lääketieteen (TCM) avulla, ja tämän tutkimuksen tarkoituksena on arvioida pernaa vahvistavan Huo-Gu Formula (HGF) -hoidon pitkäaikaistuloksia näillä potilailla. tutkimukseen osallistui 66 lonkkaa, joilla oli molemminpuolinen steroidien aiheuttama ONFH. Kaikki potilaat saivat suun kautta annettavaa HGF-hoitoa kuuden kuukauden ajan, kun diagnoosi steroidien aiheuttamasta ONFH:sta oli vahvistettu. Heitä oli seurattu säännöllisesti vuoden välein. Harrisin lonkkapisteet ja lääketieteelliset kuvantamismenetelmät, mukaan lukien tavallinen röntgenkuvaus, tietokonetomografia ja magneettikuvaus, tehtiin tulosten arvioimiseksi. Tulokset: HGF-hoitoa seurattiin keskimäärin 14 vuotta (6-16 vuotta), ja 66 lonkasta 38 lonkkaan (57 %) kehittyi selvä nivelrikko, ja 14 lonkkaa (26 %) 53:sta lonkan romahtamista edeltäneestä lonkasta (ARCO-vaihe I tai II) eteni reisiluun pään romahdukseen (ARCO-vaihe III tai IV). Vain viidelle potilaalle (myös viidelle lonkalle) tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, ja Kaplan-Meierin analyysin mukaan lonkan keskimääräinen elossaoloaika oli yli 15 vuotta. Harrisin lonkkapisteiden keskiarvo oli 63 pistettä, mikä vastasi 55 prosentin reserviä kipupisteiden osalta ja 70 prosentin reserviä fyysisen toimintakyvyn osalta. Nivuskivun vaikeusaste ei korreloinut nivelrikon vaikeusasteen kanssa. Kiinalaisella HGF-hoidolla on myönteisiä vaikutuksia reisiluun pään romahtamisen ehkäisemiseen, lonkan totaaliproteesileikkauksen (THA )viivästymiseen ja fyysisen toimintakyvyn ylläpitämiseen steroidien aiheuttaman ONFH:n hoidossa. HGF-hoito saattaa siten olla hyvä vaihtoehto reumaattisten ja infektiosairauksien aiheuttaman, steroidien aiheuttaman ONFH:n hoidossa.

**Tulos**

Journal Pre-proof Kiinalainen kasviperäinen Huo-Gu-kaava steroidien aiheuttaman reisiluun pään osteonekroosin hoitoon: 14 vuoden seuranta toipuvien SARS-potilaiden Kiinan kasviperäinen Huo-Gu-kaava steroidien aiheuttaman reisiluun pään osteonekroosin hoitoon: 14 vuoden seuranta toipuvien SARS-potilaiden osalta

**Esimerkki 1.1597**

doi: bioRxiv preprint 65 tarvitaan sekä IFITM3:n että IFITM1:n viruslääkkeiden antiviraaliseen aktiivisuuteen [9]. 66 IFITM:ien subcellulaarinen lokalisaatio on keskeinen tekijä niiden antiviraalisen profiilin kannalta. Yksittäin ilmentyneinä IFITM3 ja IFITM2 67 lokalisoituvat ensisijaisesti varhaisiin ja myöhäisiin endosomeihin ja lysosomeihin ja rajoittavat viruksia, jotka pääsevät sisään näiden 68 endo-lysosomaalisten lokeroiden kautta. Sitä vastoin IFITM1 lokalisoituu ensisijaisesti solun pinnalle ja 69 voi rajoittaa plasmakalvon kautta tunkeutuvia viruksia [11-14]. IFITM3:n 70 mutantit, joista puuttuu N-terminaalinen endosyyttinen lajittelumotiivi 20 YEML 23, lokalisoituvat plasmakalvoon ja menettävät 71 kykynsä estää influenssa A -viruksen (IAV), alfaviruksen ja koronaviruksen infektioita endosomaalisia 72 reittejä pitkin [14-18]. 73 74 Tutkimukset, jotka keskittyvät IAV:n ja Semlikin metsäviruksen (SFV) IFITM3:n restriktioon, osoittavat, että viruksen 75 internalisaatioon ei vaikuta IFITM3:n ilmentyminen eikä ainakaan SFV:n kohdalla viruksen kuori 76 . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi kirjoittaja/antaja. Se on saatavissa lisenssillä Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on . https://doi.org/10.1101/737841 doi: bioRxiv preprint 109 knockout-hiiret osoittavat lisääntynyttä sairastavuutta IAV-, alfavirus- ja flavivirus-infektion jälkeen [33-110 .

**Tulos**

Vertaileva analyysi paljastaa lepakoiden IFITM:ien sopeutuvan evoluution ja uuden 1 antiviraalisen determinantin.

**Esimerkki 1.1598**

Taustaa: Munuaisallograftin vastaanottajien immunosuppressiivinen hoito on muuttunut merkittävästi sen jälkeen, kun anti-CD25-monoklonaalinen vasta-aine basiliksimabi otettiin käyttöön. Oletimme, että immunosuppressiivisen hoidon viimeaikaiset parannukset voivat vähentää reisiluun pään osteonekroosin (ONFH) esiintyvyyttä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia siirtymävaiheen muutoksia OFNH:n esiintyvyydessä munuaisensiirron saaneiden keskuudessa magneettikuvauksen avulla. Menetelmät: Tutkimukseen osallistui 110 potilasta, joille oli tehty munuaisensiirto vuosina 2003-2012, jolloin basiliksimabi oli säännöllisessä käytössä laitoksessamme (viimeaikainen ryhmä), ja 232 potilasta, joille oli tehty RT vuosina 1986-2003 (aiempi ryhmä). Vertailimme ONFH:n esiintyvyyttä näiden kahden ryhmän välillä ja arvioimme ONFH:n riskitekijöitä, mukaan lukien immunosuppressiolääkkeet (kalsineuriinin estäjät, basiliksimabi ja/tai steroidit) ja postoperatiivinen munuaisten toiminta. Tulokset: ONFH:n ilmaantuvuus oli alhaisempi äskettäisen leikkauksen ryhmässä (0 %) kuin menneisyyden ryhmässä (3,4 %; p ¼ 0,043). Viimeaikaisessa ryhmässä ikä oli suurempi, ABO/humanleukosyyttiantigeeni-inkompatibiliteetti oli huonompi, kun taas steroidiannos pieneni ja siirron jälkeinen munuaisten toiminta parani. Kumulatiivinen metyyliprednisoloniannos postoperatiivisella viikolla 2 ja siirteen viivästynyt toiminta tunnistettiin ONFH:n riskitekijöiksi. Päätelmät: ONFH:n riski munuaisensiirron jälkeen on pienentynyt basiliksimabin säännöllisen käytön myötä, vaikka tämä aine ei näytä olevan tekijä, joka on suoraan yhteydessä ONFH:n esiintyvyyteen. Tutkimusasetelma: Kliininen ennustetutkimus (tason III tapauskontrollitutkimus).

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli

**Esimerkki 1.1599**

Taustaa: Arvioiden mukaan 60 prosenttia ihmisen patogeeneistä on selkärankaisista eläimistä, mukaan lukien kotieläimet, ihmisiin tarttuvia mikro-organismeja. Mikro-organismit voivat tarttua hengitettynä, nieltynä, sidekalvon kautta tai fyysisen kosketuksen kautta. Tiivis kosketus eläimiin on ratkaisevan tärkeää tartunnan leviämisen kannalta. Kotieläinten ja ihmisten välisten kontaktien intensiteetin ja tyypin merkitystä tautien leviämisessä tunnetaan huonosti. Tässä systemaattisessa katsauksessa pyrimme kokoamaan yhteen nykyiset tiedot ihmisen ja karjan välisistä kontakteista ja niiden merkityksestä mikro-organismien tarttumisessa. Menetelmät: Systemaattiseen katsaukseen sisällytettiin vuosina 1996-2014 julkaistuja vertaisarvioituja julkaisuja, joissa käsiteltiin ihmisen ja karjan välisiä kontakteja, karjaan liittyvien zoonoosien esiintymistä ihmisillä tai zoonoosien serologista epidemiologiaa ihmisnäytteissä. Keräsimme kaikki tiedot, jotka koskivat ihmisen ja karjan välisten kontaktien tyyppiä ja intensiteettiä sekä niihin liittyviä zoonooseja. Tulokset: Tutkimuksessa tunnistettiin 1522 artikkelia, joista 75 otettiin mukaan: 7 raportoi satunnaisista zoonooseista lyhyiden eläinten ja ihmisten välisten kontaktien jälkeen (esim. maatilavierailut), 10 ympäristöaltistuksista ja 15 zoonooseista kehitysmaissa, joissa kotieläinten pito takapihoilla on edelleen tavallista. 43 tutkimuksessa raportoitiin zoonoosiriskeistä eri ammateissa. Riskiammatteihin kuuluivat eläinlääkärit, teurastushenkilöstö, teurastamotyöntekijät ja maanviljelijät. Lopetushenkilöstön kohdalla useammat työtunnit, jotka he olivat alttiina eläimille, johtivat useammin tartuntojen esiintymiseen. Teurastamotyöntekijät, jotka olivat kosketuksissa elävien eläinten kanssa, olivat useammin positiivisia zoonoottisten mikro-organismien suhteen verrattuna työtovereihin, jotka altistuivat vain ruhoille. Yleisesti ottaen mikro-organismien todellisesta leviämistavasta oli saatavilla vain vähän tietoa. Päätelmät: Mikro-organismien tarttumiseen johtavista eläinten ja ihmisten välisten kontaktien intensiteetistä ja tyypistä tiedetään vain vähän. Ammatillisissa ympäristöissä tehdyt tutkimukset antavat jonkin verran mutta vain vähän näyttöä altistumisvasteen kaltaisista suhteista karjan ja ihmisen välisessä kontaktissa ja mikro-organismien leviämisessä. Mikro-organismien tarttumista eläimistä ihmisiin aiheuttavien kosketustapojen parempi ymmärtäminen on tarpeen ennaltaehkäisyvaihtoehtojen tarjoamiseksi, ja siksi siihen on kiinnitettävä enemmän huomiota.

**Tulos**

Ihmisten ja kotieläinten väliset kontaktit ja niiden suhde zoonoosien aiheuttajien leviämiseen, systemaattinen kirjallisuuskatsaus - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.1600**

Porphyromonas gulae on merkittävä koirien parodontiitin aiheuttaja, joka voi tarttua koirien omistajiin. P. gulaen tärkein virulenssitekijä on solujen pinnalla oleva 41 kDa:n filamenttinen lisäosa (FimA), joka luokitellaan kolmeen genotyyppiin: Toistaiseksi koirien parodontiitin estäminen on edelleen vaikeaa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin klindamysiini- ja interferoni alfa (IFN-α) -valmisteen yhdistelmän estäviä vaikutuksia P. gulae -bakteeria ja parodontiittia vastaan. Klindamysiini esti merkittävästi P. gulae -bakteerin kasvua; tämä esto vaikutti enemmän C-tyypin P. gulae -bakteeriin kuin A- ja B-tyypin isolaatteihin. Sitä vastoin IFN-α-valmiste esti A- ja B-tyypin isolaattien aiheuttaman IL-1β:n ja COX-2:n ilmentymisen, mutta ei C-tyypin isolaattien aiheuttamaa ilmentymistä. Lisäksi parodontiitin paranemista edisti sekä klindamysiini- että ifn-α-valmisteen antaminen koirille, joille annettiin parodontologista hoitoa; lisäksi tämä yhdistelmähoito vähensi fimA-genotyyppien määrää hoidettujen koirien suunäytteissä. nämä tulokset viittaavat siihen, että klindamysiini- ja ifn-α-valmisteen yhdistelmä estää P. gulae -virulenssia, ja näin ollen se voi olla tehokas P. gulae -bakteerin aiheuttamien parodontiittitautien ehkäisyssä.

**Tulos**

Porphyromonas gulae -bakteerin ja parodontiitin estäminen koirilla klindamysiinin ja interferoni alfan yhdistelmällä.

**Esimerkki 1.1601**

11-vuotias amerikankarvainen lyhytkarvainen kissa esiteltiin 3 kuukautta sitten, kun hänellä oli ollut takaraajojen ataksia ja vasemman eturaajan rystyset. Kliinisiin poikkeavuuksiin kuului laihtuminen, kaulan ja selän hyperaestesia, sydämen sivuääni ja systeeminen lihasatrofia. Kissa kuoli 10 päivää ensiesittelyn jälkeen, ja sille tehtiin ruumiinavaus. Vasemman kammion seinämässä ja sydämen väliseinämässä oli laajoja vaaleanvärisiä vaurioita. Sydämessä, luurankolihaksissa tai ääreishermoissa ei ollut havaittavissa massoja. Histopatologinen tutkimus osoitti epätyypillisten lymfaattisten solujen diffuusin ja laajan infiltraation sydämessä; sydänlihakset olivat selvästi rappeutuneet ja atrofiset, ja ne olivat korvautuneet neoplastisilla soluilla. Kaikissa luustolihaksista ja ääreishermoista otetuissa näytteissä havaittiin morfologialtaan samanlaisia neoplastisia soluja. Parafiinivahaan sulautetun sydänkudoksen klonaalisuusanalyysi paljasti T-solureseptorin g-ketjua koodaavan geenin monoklonaalisen uudelleenjärjestäytymisen. Näiden löydösten perusteella tapaus diagnosoitiin T-solulymfoomaksi, jolla on trooppisuutta raajaluiden lihaksia ja ääreishermoja kohtaan.

**Tulos**

Tapaus, jossa kissan T-solulymfooma oli trooppinen raajojen lihaksille ja ääreishermoille ScienceDirect

**Esimerkki 1.1602**

Bioaerosolit (biologista alkuperää olevat hiukkaset) voivat olla peräisin elävistä tai kuolleista kasveista ja eläimistä. Ne voivat mahdollisesti toimia pilvien kondensaatio- ja jääytiminä (CCN ja IN). Niiden rooli maailmanlaajuisessa hiilenkierrossa korostaa entisestään, että on tärkeää tutkia niiden vaihtelua, jotta ne voidaan yhdistää ilmastoon vaikuttaviin muuttujiin. Kun tarkastellaan trooppisia alueita, huomataan, että siellä asuu runsaasti ihmisiä ja siellä on valtava kasvipeitteinen alue. Intian alueen bioaerosolien tuotantoarviot ihmisväestön (nyk: \*1,25 miljardia, joista yli 45 prosenttia asuu Indo-Gangeticin tasangolla: IGP) ja villieläinten suojelualueiden ja kansallispuistojen (100 kappaletta, jotka sijaitsevat pohjoisesta etelään ja idästä länteen) osuus on tuntematon. Suurin osa Intian metsäpaloista syttyy maalis-kesäkuussa (kuuma ja kuivempi kausi). Yksityiskohtaiset tiedot alueellisten metsäpalojen kemiallisesta koostumuksesta, sormenjäljestä ja säteilypakosta puuttuvat myös. Toisin kuin luonnollisista lähteistä (metsäpeite ja metsäpalot), Intiassa on tutkittu suhteellisen hyvin ihmisen toiminnasta peräisin olevien biomassan (sadonkorjuun jälkeiset paddy- ja vehnäjätteet sekä biopolttoaineet) polttopäästöjen aiheuttamien epäpuhtauspäästöjen kausivaihtelua sekä kemiallista, optista ja säteilyä edistävää vaikutusta. Bioaerosolien runsautta ja vaihtelua IGP:n laajalla alueella (luoteesta koilliseen) ei kuitenkaan ole dokumentoitu hyvin. Tätä varten olemme toteuttaneet vuoden mittaisen kampanjan tutkiaksemme ja dokumentoidaksemme (ensimmäisen kerran) bioaerosolien vaihtelua IGP:n keskiosissa koko vuosisyklin ajan. Havaitsimme pienhiukkaspitoisuuksien (PM 2,5 -hiukkaset loka-marraskuussa: 158 ± 89 µg m -3 kesä-syyskuuhun verrattuna: 40 ± 18 µg m -3 ; kaksoishäntäinen t = 8,2, p < 0,05) ja bioaerosoleissa (erityisesti gramnegatiiviset bakteerit: GNB, endotoksiinien lähde ilmassa; 186 ± 87 CFU/m 3 loka-marraskuussa verrattuna 114 ± 58 CFU/m 3 ; t = 4,0, p < 0,05) biomassan polton päästöjen lisääntyessä. Bioaerosolien runsauteen vaikuttaa ympäristön meteorologia, esimerkiksi GNB:llä oli negatiivinen korrelaatio T:n, tuulen nopeuden 93 ja runsaan (> 4 mm päivässä) sademäärän kanssa, kun taas sillä oli positiivinen korrelaatio RH:n ja vähäisen sademäärän (< 4 mm) kanssa. Bioaerosolien tutkiminen ja sen yhteyden selvittäminen terveyteen ja ilmastoon näyttää olevan erittäin tärkeää. CFU Pesäkkeitä muodostavat yksiköt EU Endotoksiiniyksiköt GNB Gramnegatiiviset bakteerit GPB Grampositiiviset bakteerit IGP Indo-Gangetic Plain K þ BB Biomassan poltosta peräisin oleva K + LPS Lipopolysakkaridit OC Orgaaninen hiili hiukkasmaisessa faasissa RH Suhteellinen kosteus (%) T Ympäristön lämpötila (°C)

**Tulos**

Bioaerosolit Indo-Gangeticin tasangolla: Biomassan polton päästöjen ja ilmakehän meteorologian vaikutus.

**Esimerkki 1.1603**

Tausta: Nykyisiä välineitä hengitystieinfektion (RsV) vakavuuden ennustamiseksi voitaisiin parantaa ottamalla mukaan immunologiset parametrit. Oletimme, että tulehdusmarkkereiden yhdistelmä erottaisi toisistaan vaikean ja lievän taudin RsV-tartunnan saaneilla lapsilla. Menetelmät: Veri- ja nenänielunäytteet 52:lta RsV-tartunnan saaneelta lapselta kerättiin akuutin infektion aikana ja toipumisen jälkeen. Jälkikäteen potilaat luokiteltiin kolmeen ryhmään taudin vaikeusasteen perusteella: lievä (ei tukihoitoa), keskivaikea (lisähappea ja/tai nenämahaletkun syöttö) ja vaikea (mekaaninen ventilaatio). kliinisiä tietoja, virtauksen määrittelemien leukosyyttien alaryhmien määrää ja sytokiinipitoisuuksia verrattiin. Tulokset: Vaikeaa RsV-infektiota sairastaville lapsille oli ominaista nuori ikä, lymfosytopenia, suurentuneet interleukiini (IL)-8-, granulosyyttikolonioita stimuloivan tekijän (G-csF) ja IL-6:n pitoisuudet sekä pienentyneet kemokiinien (c-c-motiivi)-ligandin (ccL-5) pitoisuudet plasmassa. Plasman IL-8- ja ccL-5-pitoisuuksien sekä cD4 + T-solujen lukumäärän yhdistelmä, jonka raja-arvot olivat 67 pg/ml, 13 ng/ml ja 2,3 × 10 6 /ml, erotti vakavan RsV-infektion lievästä 82 prosentin herkkyydellä ja 96 prosentin spesifisyydellä. johtopäätös: Tämä tutkimus osoittaa, että cD4 + T-solujen lukumäärän sekä IL-8- ja ccL-5-pitoisuuksien yhdistelmä plasmassa korreloi taudin vakavuuden kanssa RsV-infektoituneilla lapsilla. Kliinisten piirteiden lisäksi näitä immunologisia merkkiaineita voidaan käyttää RsV-infektion vaikeusasteen arviointiin ja kliinisen hoidon ohjaamiseen.

**Tulos**

cd4 + t-solujen määrä ja interleukiini-8- ja ccl-5-pitoisuudet plasmassa erottelevat taudin vaikeusasteen lapsilla, joilla on RSV-infektio RSV-monoinfektio liittyy taudin vaikeusasteeseen riippumatta viruskuormituksesta.

**Esimerkki 1.1604**

Rottaa (Rattus norvegicus) käytetään laajalla biolääketieteellisen tutkimuksen alalla, ja sille on kehitetty lukuisia eläinmalleja ihmisen sairauksia varten. Rotan geneettinen kartta on kuitenkin edelleen heikosti dokumentoitu. Hedrich (1990) kuvasi rotan linkityskartan, joka koostui 13 ryhmästä, joista vain 6 oli osoitettu kromosomeille. Levan ja työtoverit (1991, 1992) keräsivät kartoitustietoa kirjallisuudesta, myös omista töistään. Heidän taulukoissaan ja kuvioissaan on geenien kromosomimäärityksiä, sytogeneettisiä lokalisaatioita ja rottien G-nauhoituskuvion vertailua hiirten ja ihmisten vastaaviin, mutta ne eivät sisällä tietoja geenien järjestyksistä tai etäisyyksistä. Serikawa ja kollegat (1992b) ovat hiljattain raportoineet informatiivisen rotan geneettisen linkityskartan. Se perustuu 125 polymorfisen markkerin segregaatioon seitsemässä rottien takaristeytyksessä ja kahdessa F 2 -risteytyksessä, ja kaikki linkitysryhmät on osoitettu tietyille kromosomeille. Linkityskartasta ja mikrosatelliittimerkkejä koskevista tiedoista tuli suuri apu geneettisissä tutkimuksissa, joissa käytetään rottien malleja ihmisten sairauksien tutkimiseen. Sittemmin on ilmestynyt huomattava määrä uutta tietoa rottien linkityskartasta useissa julkaisuissa. Siksi olemme keränneet vuoden 1993 puoliväliin mennessä julkaistut kartoitustiedot, mukaan lukien viimeaikaiset raporttimme, ja tehneet niistä yhteenvedon kartoitettujen lokusten luetteloon. Tämän geneettisen kartan, joka on muodostettu yhdistämällä useita linkitystietoja, ja kahden hiiren tai ihmisen homologisten rottien geenien vertailukartan pitäisi olla hyvin informatiivinen monille tutkijoille, jotka tekevät geneettisiä tutkimuksia rotilla, hiirillä tai ihmisillä. Rotan geneettinen linkityskartta

**Tulos**

Erikoiskertomus Rotan geneettinen kytkentäkartta ja hiiren tai ihmisen homologisten rottien geenien vertailukartat.

**Esimerkki 1.1605**

Koronavirukset (CoV) ovat positiivisen sensorisen yksisäikeisen RNA:n viruksia, ja ne sisältävät suurimmat tunnetut RNA-genomit, joiden pituus vaihtelee 27 ja 32 kilobaasin välillä. CoV:t kykenevät siirtymään lajien välillä, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusepidemia (SARS-CoV) osoitti vuosina 2002-2003 [1,2]. Lisäksi Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) ilmaantuminen vuonna 2012 osoittaa, että CoV:t aiheuttavat edelleen vakavia ja tappavia tauteja ihmisille [3] . RNA-virologian keskeisenä kysymyksenä on ollut, miten CoV-virukset säilyttävät suuren genominsa eheyden ja tuottavat samalla populaatiodiversiteettiä, jota emergenssi ja sopeutuminen edellyttävät. CoV:n ei-rakenteellisessa proteiinissa 14 (nsp14-ExoN) olevan 39-59 eksoribonukleaasin (ExoN) aktiivisuuden löytyminen, joka on kriittinen CoV:n korkean uskollisuuden replikaatiolle, on kyseenalaistanut pitkään vallinneen paradigman, jonka mukaan RNA-virukset eivät pysty oikolukemaan, ja se on tuonut esiin mahdollisuuden täysin uuteen malliin siitä, miten RNA-virukset säätelevät replikaation uskollisuutta. Esitämme yhteenvedon seuraavista asioista: 1) tiedot, jotka tukevat oikolukua CoV:n replikaation aikana; 2) moniproteiinisen uskollisuuskompleksin mahdollisuus käyttäen E. coli DNA-polymeraasi III:ta käsitteellisenä kehyksenä; ja 3) lupaus geneettisestä ja terapeuttisesta häiriöstä uskollisuuden säätelyssä CoV:n hillitsemisessä ja hoidossa.

**Tulos**

Koronavirukset DNA:n wannabeina: Uusi malli RNA-virusten replikaatio-uskollisuuden säätelyyn.

**Esimerkki 1.1606**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen ei-rakenteellinen proteiini 13 (SCV nsP13), superperheen 1 helikaasi, on keskeisessä roolissa viruksen RNA:n replikaatiossa purkautumalla duplex-RNA:ta ja DNA:ta, joilla on 5′ yksisäikeinen pyrstö 5′-3′-suunnassa. Huolimatta oletetusta roolistaan viruksen RNA:n replikaatiossa nsP13 purkaa helposti duplex-DNA:ta yhteistyöhön perustuvalla translokaatiolla. Tässä tutkimuksessa nsP13:lla oli erilaiset ominaisuudet duplex-RNA:n purkamisessa kuin duplex-DNA:n purkamisessa. nsP13:lla oli erittäin huono prosessinopeus duplex-RNA:ssa verrattuna duplex-DNA:ssa. Vielä tärkeämpää on, että nsP13 purkaa duplex-RNA:ta tehottomasti lisäämällä 5′-ss-hännän pituutta. Kun nsP13:n pitoisuus kasvoi, purkautuneen duplex-DNA:n määrä kasvoi ja purkautuneen duplex-RNA:n määrä väheni. Duplex RNA/nsP13-kompleksien kertyminen lisääntyi nsP13:n pitoisuuden kasvaessa. Lisääntynyt ATP-pitoisuus duplex-RNA:n purkautumisessa lievitti duplex-RNA:n purkautumisen vähenemistä. Näin ollen nsP13:lla on vahva affiniteetti duplex RNA:ta kohtaan purkautumisreaktion substraattina, joka vaatii lisääntynyttä Atps:ää duplex RnA:n prosessimaiseen purkautumiseen. tuloksemme viittaavat siihen, että duplex RnA on korkeilla ATP-pitoisuuksilla nsP13:n helikaasiaktiivisuudelle mieluisampi substraatti kuin duplex DNA. Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on uuden koronaviruksen (SARS-CoV tai SCV) aiheuttama akuutti hengitystieinfektiosairaus, joka on vaatinut lähes 800 kuolemantapausta vuoden 2003 alussa 1 . SCV on kuorellinen, positiivinen yksisäikeinen RNA-virus (tai (+) ssRNA-virus), jonka genomi on noin 30 kb pitkä 2,3 . Kaksi kolmasosaa SCV:n genomin 5′-päässä on replikaasigeenejä (orf1ab), jotka koodaavat 16 ei-rakenteellista proteiinia (nsP). Avoimia lukukehyksiä (OFR1a ja 1b) käsittävät replikaasigeenit käännetään kahdeksi suureksi replikaatiopolyproteiiniksi, pp1ab (~790 kDa) ja pp1a (~490 kDa), jotka ovat mukana sekä ribosomaalisen lukukehyksen -1-kehykseen siirtymisen kanssa että ilman sitä 4,5 . Nämä kaksi translaatiopolyproteiinia prosessoidaan autoproteolyyttisesti tärkeimpien viruksen kysteiiniproteaasien M PRO tai 3CL PRO toimesta, jolloin syntyy 16 ei-rakenteellista proteiinia (nsP), mukaan lukien RNA-riippuvaiset RNA-polymeraasit (RdRp, nsP12) ja NTPaasi/helikaasi (nsP13) 6-8 . Nämä virusreplikaasit ovat kalvoon sidottujen replikaatio-transkriptiokompleksien ydin, jotka syntetisoivat koko viruksen genomin ja kahdeksan subgenomista mRNA:ta 9,10 . Koska viruksen helikaasia pidetään välttämättömänä myöhemmälle viruksen replikaatiolle ja proliferaatiolle, se on tärkeä potentiaalinen kohde viruslääkehoidolle 11-13 . Lisäksi näiden kohteiden estäminen voi puuttua infektoivan viruksen aineenvaihduntaan ilman voimakkaita sivuvaikutuksia potilailla. Useita virusperäisiä helikaaseja on käytetty todistetusti lääkekohteina, koska helikaasiaktiivisuutta on estetty herpes simplex -viruksen (HSV) eläinmalleissa ja C-hepatiitin hoidossa 14,15 . Tämän vuoksi on panostettu paljon pienimolekyylisten inhibiittorien ja kemikaalien kehittämiseen lääkeaihioiksi SARS-koronaviruksen nsP13-helikaasin (SCV nsP13) toiminnan estämiseksi [16] [17] [18] [19] [20] . Helikaasit ovat moottoriproteiineja, jotka purkavat kaksisäikeisen (ds) nukleiinihapon kahdeksi yksisäikeiseksi (ss) nukleiinihapoksi käyttäen energiaa, joka saadaan NTP:n hydrolyysistä translokaation aikana yksittäistä säiettä pitkin nukleiinihappojen replikaatiota, rekombinaatiota ja DNA:n korjausta varten 21-24 . Helikaasit luokitellaan eri luokkiin sen mukaan, voivatko ne sitoa ss-nukleiinihappoa, purkaa dsRNA:ta tai dsDNA:ta vai molempia, purkautumisen polariteetti (5′-3′ tai 3′-5′) ja se, esiintyykö primaarisekvenssissä tiettyjä tunnusmotiiveja 25-28 . SCV:n helikaasi nsP13 voi purkaa sekä dsRNA:ta että dsDNA:ta, joilla on 5′-ss-häntä polariteetin 5′-3′ mukaisesti 7,29 ,

**Tulos**

Korkea Atp-konsentraatio tehostaa SARS-koronaviruksen helikaasi nsP13:n yhteistoiminnallista translokaatiota dupleksin RnA:n purkamisessa.

**Esimerkki 1.1607**

Reniini-angiotensiinijärjestelmä (RAS) on kriittinen verenpainetaudin säätelijä, joka vaikuttaa ensisijaisesti vasoaktiivisen peptidin Ang II:n vaikutuksesta, joka syntyy angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) vaikutuksesta, joka vaikuttaa verenpaineen nousuun. ACE2:n löytyminen, joka metaboloi Ang II:n ensisijaisesti verisuonia laajentavaksi Ang-(1-7):ksi, on lisännyt uuden ulottuvuuden perinteiseen RAS-järjestelmään. Tämän seurauksena ACE2:sta on viime vuosikymmenen aikana oltu erittäin kiinnostuneita mahdollisena hoitomuotona verenpaineen alentamiseksi, erityisesti liiallisesta Ang II:sta johtuvan verenpaineen nousun vuoksi. ACE2:een keskittyvät tutkimukset ovat auttaneet paljastamaan Ang-(1-7):n muita kuin verisuonia laajentavia vaikutuksia, kuten antifibroottisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia. Lisäksi ACE2:een keskittyneet tutkimukset ovat paljastaneet erilaisia rooleja, jotka eivät ole pelkästään katalyyttisiä, vaan myös virusreseptorina ja aminohappojen kuljettajana. Tässä artikkelissa keskitytään siihen, mitä ACE2:sta ja sen biologisista tehtävistä tiedetään, ja kiinnitetään erityistä huomiota ACE2:n ilmentymisen säätelyyn. Koska ihmisen rekombinantti ACE2 on tullut kliinisiin tutkimuksiin, keskustelemme ACE2:n mahdollisesta käytöstä terapeuttisena lääkkeenä ja tuomme esiin eräitä ACE2:n kannalta olennaisia kysymyksiä, joihin ei ole vielä saatu vastausta.

**Tulos**

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi 2: ensimmäinen vuosikymmen

**Esimerkki 1.1608**

Rupella-virus on pieni kuorellinen virus, joka kerääntyy Golgin kalvojen yhteyteen. Rubella-viruksen infektoimien solujen jäädytyssubstituutioelektronimikroskopia paljasti aiemmin tunnistamattoman virionipolymorfian Golgin pinojen sisällä: homogeenisen tiheitä hiukkasia ilman määriteltyä ydintä esiintyi yhdessä vähemmän tiheiden, kypsien virionien kanssa, jotka sisälsivät koottuja ytimiä. Homogeeniset partikkelit näyttävät olevan virionin morfogeneesiprosessin esiaste, sillä vain kypsän morfologian omaavat muodot havaittiin erittävien vesikkelien sisällä ja solujen ulkopuolella. Kypsissä virioneissa C-proteiinin kalvon insertion mahdolliset jäänteet visualisoitiin tiheinä kaistaleina, jotka yhdistävät kuoren ja sisäisen ytimen. Tartunnan saaneissa soluissa Golgin pinoja näkyi usein lähellä sytopaattisia vakuoleja, rakenteita, jotka on tunnistettu viruksen RNA:n replikaatiopaikoiksi, yhdessä karkean endoplasmisen retikulumin ja mitokondrioiden kanssa. Nämä yhteydet voisivat helpottaa viruksen genomien siirtymistä sytopaattisista vakuoleista Golgin kalvoissa oleville rubellan kokoamisalueille.

**Tulos**

Vihurirokkoviruksen rakenteellinen kypsyminen Golgi-kompleksissa

**Esimerkki 1.1609**

Moniarvoinen päätöksenteko Moniarvoinen arvoteoria a b s t r a k t Australian sikateollisuudelle eksoottiset taudit asetettiin tärkeysjärjestykseen käyttämällä monikriteeristä päätösanalyysikehystä, johon sisällytettiin useiden alan sidosryhmille tärkeiden kriteerien tärkeyspainotukset. Kunkin taudin osalta kerättiin mittauksia yhdeksän kriteerin osalta, jotka kuvasivat taudin mahdollisia vaikutuksia. Kullekin taudille laskettiin kokonaispistemäärä käyttämällä painotettua summa-arvofunktiota, jossa yhdistettiin yhdeksän tautikriteerin mittaustulokset ja kriteerien tärkeyspainotukset, jotka oli aiemmin saatu kahdelta alan sidosryhmien ryhmältä. Toinen sidosryhmäryhmä antoi eniten arvoa tautien vaikutuksille kotieläimiin, ja toinen ryhmä antoi enemmän arvoa tautien zoonoottisille vaikutuksille. Kummallekin ryhmälle laadittiin tautipisteiden mukaan järjestetyt priorisointiluettelot. Ryhmä, joka arvioi tautien vaikutuksia kotieläimiin, piti vesikulaarisia tauteja tärkeimpinä, ja seuraavaksi tärkeimpinä olivat afrikkalaisen ja klassisen sikaruton akuutit muodot ja sitten sikojen erittäin patogeeninen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymä. Ryhmä, joka arvioi zoonoosien vaikutuksia, piti ensisijaisena raivotautia, ja sen jälkeen japanin enkefaliittia, itäistä hevoseläinten enkefaliittia ja Nipah-virusta, joiden joukossa oli myös vesikulaarisia tauteja. Tässä tutkimuksessa käytetyssä monikriteerikehyksessä taudit asetettiin järjestelmällisesti tärkeysjärjestykseen käyttämällä moniarvoteoriaan perustuvaa tekniikkaa, joka mahdollisti prosessin avoimuuden ja toistettavuuden. Kehyksen joustavuus osoitettiin yhdistämällä useamman kuin yhden sidosryhmän kriteerien painotukset ja kriteerien tautimittaukset. Tämän tekniikan ansiosta alan sidosryhmät voivat osallistua aktiivisesti oman alansa resurssien jakamiseen ilman, että niiden tarvitsee olla tautiasiantuntijoita. Uskomme, että tämä on ensimmäinen eläintautien priorisointi, jossa käytetään alan sidosryhmien antamia arvoja. Alan sidosryhmät käyttävät priorisointiluetteloita yksilöidäkseen tauteja riskianalyysin jatkamista ja tautien leviämisen mallintamista varten, jotta alan bioturvallisuusriskejä voitaisiin ymmärtää.

**Tulos**

Kuvan rakentaminen: Australian sianliha-alalla esiintyvien eksoottisten tautien priorisointi monikriteerisen päätösanalyysin avulla.

**Esimerkki 1.1610**

Tässä tutkimuksessa määritettiin kalkkunan koronaviruksen (TCoV) neutraloivia epitooppeja (4F/4R) sisältävän piikki (S) -proteiinifragmentin immuunivaste ja suojaustehokkuus DNA-rokotteella alustamalla ja tehostamalla DNA-rokotteen vastaavasta geenisegmentistä peräisin olevalla rekombinanttiproteiinilla. Kalkkunat rokotettiin antamalla joko yksi annos (G1-750DP) tai kaksi annosta (G3-750DDP) 750 g DNA-rokotetta, joka ilmentää 4F/4R S-fragmenttia, ja tehostamalla rokotetta yhdellä annoksella 200 g 4F/4R S-fragmenttia. Ryhmään G2-100DPH kuuluville kalkkunoille annettiin yksi annos 100 g DNA-rokotetta, johon oli sekoitettu polyetyleenimiinia (PEI) ja natriumhyaluronaattia (HA), ja sen jälkeen yksi annos 750 g DNA-rokotetta ja yksi annos 200 g 4F/4R S-fragmenttia. TCoV:n aiheuttaman tartuntakokeen jälkeen kliinisiä oireita ja immunofluoresenssivasta-ainemäärityksellä (IFA) havaittuja TCoV:n aiheuttamia oireita havaittiin vähemmän kalkkunoilla rokotusryhmissä kuin tartuntakokeen kontrolliryhmissä. Kvantitatiivisella reaaliaikaisella käänteisellä transkriptio-PCR-menetelmällä mitatut TCoV-viruksen RNA-kuormat olivat rokotetuilla kalkkunoilla pienempiä kuin haastekontrollikalkkunoilla. G3-750DDP-ryhmän kalkkunat tuottivat eniten TCoV:n S-proteiinille spesifisiä vasta-aineita ja viruksen neutralointitiitteriä (VN). Verrattuna G1-750DP-kalkkunoihin G2-100DPH-kalkkunoissa, jotka saivat lisäannoksen 100 g DNA:ta sekoitettuna PEI:n ja HA:n kanssa, havaittiin huomattavasti vähemmän TCoV:tä IFA:lla. Tulokset osoittivat, että TCoV:n S-fragmenttiin kohdistuva, neutraloivia epitooppeja sisältävä DNA-prime-proteiinia tehostava DNA-rokotusohjelma sai aikaan humoraalisen immuunivasteen ja suojasi osittain kalkkunoita TCoV:n aiheuttamalta tartuntakokeelta.

**Tulos**

DNA prime-proteiini tehostettu rokotusstrategia, joka kohdistuu kalkkunan koronaviruksen piikkiproteiinifragmenttiin, joka sisältää neutralisoivan epitoopin tarttuvaa haastetta vastaan.

**Esimerkki 1.1611**

Sen tutkimiseksi, miten infektioiden torjuntaa koskevan tiedon antaminen erään kaupunginsairaalan erityisessä infektiosairauksien hoitoyksikössä vaikutti avohoidon aikomukseen käyttää avohoitopalveluja, sairaalassa avohoidossa olleilta vastaajilta (N = 821) kysyttiin, aikovatko he jatkaa avohoitokäyntiä sairaalassa, jos yksikköön otettaisiin vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) potilas. Vaikka 56 prosenttia vastaajista vastasi, että he voisivat jatkaa käyntiä osastolla, jos SARS-potilas otettaisiin sairaalan yksikköön, ennen kuin he lukivat tiedon, niiden osuus, jotka aikoivat jatkaa avohoitoa, kasvoi merkittävästi 15 prosentilla tiedon lukemisen jälkeen. Logistiset regressioanalyysit osoittivat, että vastaajat, jotka olivat käyneet usein avohoito-osastolla (P < 0,001), vastaajat, jotka tunsivat olonsa helpottuneeksi lukiessaan tietoa yksiköstä (P < 0,001), ja vastaajat, jotka eivät olleet huolissaan sairaalassa tapahtuvasta sairaalasyntyisestä SARS-infektiosta (P < 0,001), vastasivat merkitsevästi todennäköisemmin jatkavansa käyntejä poliklinikalla. Arvioimme, että SARS-potilaan ottaminen yksikköön vähentäisi sairaalan avohoitokäyntien kumulatiivista kokonaismäärää 20 prosenttia 180 päivän aikana sen jälkeen, kun SARS-potilas oli otettu yksikköön, ja avohoitokäyntien kumulatiivinen kokonaismäärä kasvoi 7 prosenttia sen jälkeen, kun he olivat lukeneet tiedot. Tämän tutkimuksen mukaan avohoitopotilaille annetulla asianmukaisella tiedottamisella SARS-infektioiden torjunnasta sairaalassa oli tilastollisesti merkittävä ja merkittävä vaikutus avohoitopotilaiden aikomukseen jatkaa avohoitokäyntejä sairaalassa.

**Tulos**

Arvio siitä, miten avohoitopotilaille SARS-infektioiden torjunnasta tiedottaminen vaikuttaa heidän aikomukseensa käydä avohoitokäynnillä.

**Esimerkki 1.1612**

Koronavirukset ovat laajalle levinneet ympäristössä, ja ne tarttuvat ihmisiin, kesyihin ja luonnonvaraisiin nisäkkäisiin sekä lintuihin. Tartunnat aiheuttavat erilaisia tauteja, kuten keuhkoputkentulehdusta, gastroenteriittiä, hepatiittia ja enkefaliittia, ja oireet vaihtelevat lähes huomaamattomista nopeasti kuolemaan johtaviin. Koronaviruksen aiheuttaman taudin malli ja vakavuus määräytyvät useiden vuorovaikutteisten muuttujien perusteella, mukaan luettuina tartunnan aiheuttava viruskanta, sen siirtostrategia sekä tartunnan saaneen isännän ikä ja immuunitila. Koronaviruksen patogeneesiä ymmärretään parhaiten selvittämällä, miten kukin näistä muuttujista sanelee kliiniset tulokset. Tässä luvussa keskitytään tarttuvien viruskantojen piikkiproteiinien (S-proteiinien) vaihteluihin. Koronavirusten pintaproteiinien monimuotoisuus vaikuttaa todennäköisesti epidemioiden syntyyn, mikä on tärkeä ja ajankohtainen aihe, kun otetaan huomioon äskettäin ilmaantunut ihmisen SARS-koronavirus.

**Tulos**

4 Coronaviruspiikkien monimuotoisuus: Suhde taudinaiheuttajan kulkeutumiseen ja leviämiseen

**Esimerkki 1.1613**

Influenssavirukset lisääntyvät isäntäsolun ytimessä. Tämä harvinainen RNA-virusten ominaisuus antaa influenssaviruksille sen edun, että ne pääsevät replikaation aikana käsiksi ydinkoneistoon. Se lisää kuitenkin myös solunsisäisen liikkumisen monimutkaisuutta, jota viruskomponentit tarvitsevat tuottavan infektion aikaansaamiseksi. Influenssagenomin segmentoituminen tekee näistä lisävaatimuksista erityisen haastavia, sillä jokaisen viruksen RNA-geenisegmentin (vRNA) on navigoitava solukalvoesteiden verkostossa sisäänpääsyn ja kokoamisen aikana. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi influenssa A -virukset (IAV:t) käyttävät virus- ja solumekanismien yhdistelmää koordinoidakseen proteiiniensa ja kahdeksan vRNA-geenisegmentin kuljettamista soluun ja solusta ulos. Tämän katsauksen tavoitteena on esitellä nykyinen mekaaninen käsitys siitä, miten IAV:t helpottavat soluun pääsyä, replikaatiota, virionien kokoamista ja liikkumista solujen välillä, ja pyrkiä tuomaan esiin joitakin vastaamattomia kysymyksiä IAV-infektioprosessin koordinoinnista.

**Tulos**

Influenssa A -virus Solun sisäänpääsy, replikaatio, virionien kokoaminen ja liike

**Esimerkki 1.1614**

Asunnon hintaan vaikuttavat tekijät kiinnostavat aina asunnonostajia ja rakennuttajia, erityisesti Hongkongin kaltaisessa kaupungissa, joka on tunnettu kalliista asunnoista. Kirjallisuuskatsaus osoittaa, että ohjaavat tekijät voidaan luokitella arkkitehtonisiin ja ympäristöön liittyviin ominaisuuksiin. Hinnoittelussa yleisesti käytetyistä eri menetelmistä hedonista hinnoittelumenetelmää pidetään sopivimpana. Menetelmän onnistunut käyttö edellyttää kuitenkin, että asunnonostajat tuntevat ja valitsevat ominaisuudet. Arkkitehtonisten ominaisuuksien valinta ei ole ongelma asunnonostajille, mutta sama ei päde ympäristöominaisuuksiin. Kirjoittajien aiemmissa tutkimuksissa on ehdotettu joitakin yksinkertaisia indikaattoreita ympäristöominaisuuksien kvantifioimiseksi. Kehitettyjen suorituskykyindikaattoreiden ja kahden edustavan asuinalueen (Royal Ascot ¼ RA ja City One Shatin ¼ COS) kauppatietojen perusteella kiinteistöjen yksityiskohdat, mukaan lukien kauppahinnat, arkkitehtoniset yksityiskohdat ja ympäristöominaisuudet, muunnettiin numeerisesti hedonista hinta-analyysia varten. Analyysin tuloksista kävi ilmi, että halukkuus maksaa (prosentteina talon hinnasta suluissa) arkkitehtonisista ja ympäristöominaisuuksista oli 302,3 Hongkongin dollaria/ft 2 (5,8 %) ja 886,8 Hongkongin dollaria/ft 2 (28,2 %) RA:n osalta ja 1672,7 Hongkongin dollaria/ft 2 (31,9 %) ja 111,5 Hongkongin dollaria/ft 2 (3,5 %) COS:n osalta. Todettiin, että ympäristöominaisuuksien korvattavuusjousto (ES) vaikutti 3,4e13,3 prosenttia kiinteistön hinnasta, kun taas arkkitehtonisten ominaisuuksien osuus oli 0,6e5,5 prosenttia.

**Tulos**

Arkkitehtuuri- ja ympäristölaadun hintamallien kehittäminen Hongkongin asuntorakentamisessa

**Esimerkki 1.1615**

Ribosomit ovat erikoistuneita kokonaisuuksia, jotka osallistuvat geeniekspression säätelyyn ribotsyymiaktiivisuutta omaavien rRNA:idensa avulla. Ribosomien biogeneesi on yliaktivoitunut p53-inaktivoituneissa syöpäsoluissa, vaikka p53:n vaikutusta ribosomien laatuun ei tunneta. Tässä osoitamme, että p53 tukahduttaa rRNA-metyylitransferaasi fibrillariinin (FBL) ilmentymistä sitoutumalla suoraan FBL:ään. FBL:n korkeisiin tasoihin liittyy rRNA:n metylaatiomallin muutoksia, translaation uskollisuuden heikkenemistä ja IRES:stä (internal ribosome entry site) riippuvaisen translaation käynnistymisen lisääntymistä keskeisissä syöpägeeneissä. FBL:n yliekspressio edistää kasvainten syntyä ja liittyy rintasyöpäpotilaiden huonoon eloonjäämiseen. Näin ollen p53 toimii proteiinisynteesin turvaajana säätelemällä FBL:ää ja sitä seuraavaa ribosomien laatua ja sisäistä aktiivisuutta.

**Tulos**

Artikkeli p53 toimii translaatiokontrollin turvana säätelemällä fibrillariinia ja rRNA-metylaatiota syövässä.

**Esimerkki 1.1616**

Taustaa: Hengitystie-synkyyti-virus (RSV) infektio rajoittuu yleensä hengitysteiden epiteeliin. Vain muutamissa tutkimuksissa on dokumentoitu RSV:n esiintyminen systeemisessä verenkierrossa, mutta ei ole johdonmukaista tietoa siitä, korreloiko viruksen havaitseminen veressä taudin vakavuuden kanssa. Menetelmät: Balb/c-hiiret inokuloitiin elävällä RSV:llä, lämpöinaktivoidulla RSV:llä tai väliaineella. RSV-tartunnan saaneiden hiirten osajoukkoa hoidettiin RSV-vasta-aineella 72 tuntia inokulaation jälkeen. RSV:n RNA-kuormitus mitattiin PCR:llä perifeerisestä verestä 1-21 päivänä inokulaation jälkeen, ja se korreloi ylempien ja alempien hengitysteiden viruskuormituksen, systeemisen sytokiinivasteen, keuhkotulehduksen ja keuhkojen toiminnan kanssa. Immunohistokemiallisella värjäyksellä määritettiin RSV-antigeenien lokalisaatio hengitysteissä ja perifeerisessä veressä. Tulokset: RSV:n RNA-kuormitusta havaittiin perifeerisessä veressä 1.-14. päivänä inokulaation jälkeen, ja se saavutti huippunsa 5. päivänä, ja se korreloi merkittävästi nenän ja keuhkojen RSV-kuormituksen, hengitysteiden tukkeutumisen sekä veren CCL2- ja CXCL1-ekspression kanssa. Hoito RSV-vasta-aineella vähensi veren RSV-RNA-kuormitusta ja paransi hengitysteiden tukkeutumista. Immunovärjäyksellä tunnistettiin RSV-antigeenejä alveolimakrofageissa ja perifeerisen veren monosyyteissä. Päätelmät: RSV:n RNA:ta havaittiin perifeerisessä veressä elävän RSV:n tartunnan jälkeen, se kulki samansuuntaisesti kuin hengitysteissä arvioitu viruskuormitus, ja se korreloi merkittävästi RSV:n aiheuttaman hengitystiesairauden kanssa.

**Tulos**

Hengitystieoireyhtymäviruksen (RSV) RNA-kuormitus perifeerisessä veressä korreloi taudin vaikeusasteen kanssa hiirillä.

**Esimerkki 1.1617**

Endoribonukleaasilla valmistettu siRNA (esiRNA) on vaihtoehtoinen väline kemialliselle synteettiselle siRNA:lle geenien vaimentamisessa. Koska esiRNA:t on suunnattu pitkiä kohdesekvenssejä vastaan, kohdesekvenssien geneettiset vaihtelut vaikuttavat vain vähän niiden tehokkuuteen. Testattiin esiRNA:iden kykyä estää hepatiitti B -viruksen (HBV) geeniekspressiota ja replikaatiota. HBV:n pinta-antigeenin (HBsAg) ja nukleokapsidin (HBcAg) koodaavalle alueelle kohdistuvat esiRNA:t estivät spesifisesti HBsAg:n ja HBcAg:n ilmentymistä, kun ne ko-transfektoitiin vastaavien ekspressioplasmidien kanssa. Molemmat esiRNA:t vähensivät HBV:n transkriptioita ja replikaation välituotteita ohimenevästi transfektoiduissa soluissa ja soluissa, joihin HBV:n genomit oli integroitu vakaasti. Synteettiseen siRNA:han verrattuna HBsAg:hen kohdistuva esiRNA oli HBV-geenin ilmentymisen ja replikaation estämisen kannalta vähemmän tehokas kuin valittu synteettinen siRNA. Synteettisten siRNA:iden kykyä spesifiseen geenin vaimentamiseen heikensivät kuitenkin voimakkaasti kohdejaksoissa olevat nukleotidikorvaukset. Sekvenssivaihtelut eivät vaikuttaneet esiRNA:iden geenien vaimentamisen tehokkuuteen. EsiRNA:n transfektio ei indusoinut interferonin stimuloimia geenejä (ISG), kuten STAT1:tä ja ISG15:tä, mikä osoittaa, että ei ole off-target-vaikutuksia. Yleisesti ottaen esiRNA:t estivät voimakkaasti HBV:n geeniekspressiota ja replikaatiota, ja niillä voi olla etua geneettisesti vaihtelevia HBV-kantoja vastaan.

**Tulos**

B-hepatiittiviruksen geeniekspression ja replikaation estäminen endoribonukleaasilla valmistetulla siRNA:lla

**Esimerkki 1.1618**

Vatsan alue on suuri osa kehoa, joka ulottuu palleasta lantioon. Se käsittää vatsa- ja lantionontelot, joita luusto ja lihakset rajaavat. Vatsakalvo on kehon suurin ja monimutkaisesti järjestäytynyt seerumikalvo. Se muodostaa vatsaontelon limakalvon, joka ulottuu vatsaonteloon ja sisältää ruoansulatuskanavan, tärkeimmät vatsaontelon elimet, kuten maksan, pernan, haiman, virtsarakon, munasarjat ja kohdun, sekä monia hermoja, verisuonia ja imusolmukkeita. Vatsakalvo ulottuu kaudaalisesti lantiononteloon miehillä ja naisilla (emättimen vaippana ja emättimen ulokkeena). Se on seroosinen kalvo, joka jakautuu parietaaliseen vatsakalvoon, joka peittää vatsan seinämän sisäpinnan (vatsan faskia) sekä lantion ja kivespussin ontelot; viskeraaliseen vatsakalvoon, joka peittää vatsa-, lantion- ja kivespussin elimet; ja yhdistävään vatsakalvoon, joka ulottuu elinten väliin tai elimen ja parietaalisen vatsakalvon väliin muodostaen vatsakalvokansioita, jotka jakautuvat suoliliepeisiin (mesenteriineihin), omentoihin (omentoihin) ja ligamentteihin. Vatsakalvon tarkoituksena on tarjota kitkaton pinta, jolla sisäelimet voivat liikkua. Se toimii myös nesteen kuljetuspaikkana. Vatsakalvon parietaaliset ja viskeraaliset kerrokset erottaa toisistaan seroosinesteen kapillaarikalvo, joka voitelee vatsakalvon pinnat. Retroperitoneaalinen alue ulottuu dorsaalisesti vatsakalvon ja lantion onteloihin palleasta lantion sisäänmenoaukkoon. Selkäpuolella se rajoittuu selkärankaan ja paraspinaalilihaksiin ja sivusuunnassa lihaksikkaisiin vatsa- ja lantionseinämiin. Munuaiset, virtsanjohtimet ja lisämunuaiset katsotaan retroperitoneaalisiksi elimiksi. Laskeva aortta, kaudaalinen laskimolaskimo, lannerangan imusolmukkeet, cisterna chili, imusuonet, rasva ja suuri osa vatsaseinän lihaksistosta sijaitsevat myös perifeerisessä rintakehässä.

**Tulos**

Vatsakalvon ontelo, vatsakalvon takaosa ja vatsan seinämä.

**Esimerkki 1.1619**

Herpes simplex -viruksen 1 (HSV-1) havaitsemiseksi kehitettiin silmukkavälitteinen isoterminen monistusmääritys (LAMP). Määrityksen spesifisyys testattiin käyttämällä HSV-1-infektoituneista kanin sarveiskalvon epiteeliviljelmistä uutettua DNA:ta, Vero-solulinjalla kasvatettua HSV-2:ta, sytomegalovirusta (CMV) (AD-169), varicella zoster -virusta (VZV) (Oka-rokote), adenovirusta, Aspergillus flavus -virusta ja Staphylococcus aureusta. LAMP:n spesifisyys vahvistettiin amplikonien kaksisuuntaisella sekvensoinnilla. LAMP-määrityksen herkkyys testattiin käyttämällä eri HSV-1-DNA-pitoisuuksia. Arvioidaksemme LAMP-määrityksen käyttöä kliinisessä diagnostiikassa testasimme 20 potilaan lasiaisnäytteet, joilla epäiltiin virusperäistä verkkokalvotulehdusta, käyttäen LAMP- ja reaaliaikaista PCR:ää HSV-1:n varalta. LAMP-alukkeet monistivat vain HSV-1-dna:ta; HSV-2:n, CMV:n, VZV:n, adenovirus A. flavuksen ja S. aureuksen DNA:n kanssa ei havaittu LAMP-tuotteita. Positiivisten HSV-1 LAMP-tuotteiden sekvenssit vastasivat täydellisesti (99-100 %) GenBank-tietokantaan talletettuja HSV-1-sekvenssejä. LAMP on yhtä herkkä kuin reaaliaikainen PCR, ja alin havaitsemisraja on 10 kopiota/litra HSV-1-DNA:ta. Niistä 20 potilaasta, joilla epäiltiin virusperäistä verkkokalvotulehdusta, neljä osoittautui HSV-1-positiiviseksi reaaliaikaisella PCR:llä ja LAMP:llä. Näiden kahden menetelmän välillä havaittiin 100 prosentin yhteneväisyys. LAMP-määritys on nopea, erittäin spesifinen ja herkkä menetelmä HSV-1:n aiheuttaman retiniitin diagnosoimiseksi.

**Tulos**

Silmukkavälitteinen isoterminen amplifikaatiomääritys herpes simplex virus-1:n aiheuttaman verkkokalvotulehduksen diagnosoimiseksi.

**Esimerkki 1.1620**

Olemme tutkineet kationisten NN16- ja BDBR0011-karbosilaanidendrimeerien vuorovaikutuksia punasolujen tai niiden solukalvojen kanssa. Käytetyillä karbosilaanidendriimeereillä on 16 kationista funktionaalista ryhmää. Molemmat dendrimeerit koostuvat vedessä stabiileista hiili-pii-sidoksista, mutta NN16:lla on joitakin happi-pii-sidoksia, jotka ovat vedessä epävakaita. Kokeissa käytetty nukleiinihappo kohdistettiin ihmisen immuunikatoviruksen HIV-1:n GAG-1-geeniä vastaan. Sitoutumalla kalvon ulkolehtiseen karbosilaanidendriimerit vähensivät kalvon hydrofiilisen osan juoksevuutta mutta lisäsivät hydrofobisen sisäosan juoksevuutta. Ne aiheuttivat hemolyysin, mutta eivät muuttaneet solujen morfologiaa. Dendriimereiden pitoisuuksien kasvattaminen aiheutti erytrosyyttien aggregaatiota. Lyhyen häiritsevän ribonukleiinihapon (siRNA) sitoutuminen dendrimeerimolekyyliin vähensi kationisten ryhmien saatavuutta ja vähensi niiden sytotoksisuutta. siRNA-dendrimeerikompleksit eivät muuttaneet biologisten kalvojen juoksevuutta eivätkä aiheuttaneet solujen hemolyysiä. Dendrikompleksien lisääminen punasolususpensioon indusoi ekinosyyttien muodostumista.

**Tulos**

Kationisten karbosilaanidendrimeerien ja niiden siRNA-kompleksien vuorovaikutus erytrosyyttien ja punasolujen haamujen kanssa

**Esimerkki 1.1621**

Olemme kehittäneet uuden tuberkuloosirokotteen, joka on yhdistelmä DNA-rokotteita, jotka ilmentävät mykobakteerien lämpösokkiproteiinia 65 (HSP65) ja interleukiini 12:ta (IL-12), jotka on annettu Japanin hemagglutinoivalla viruksella (HVJ) ja liposomilla (HSP65+IL-12/HVJ). Tämä rokote antoi huomattavan suojatehon hiirimallissa verrattuna BCG:hen. Tämä rokote tuotti myös terapeuttista tehoa monilääkeresistenttiä tuberkuloosia (MDR-TB) ja erittäin lääkeresistenttiä tuberkuloosia (XDR-TB) vastaan hiirimalleissa. Lisäksi laajensimme tutkimuksiamme cynomolgus-apinamalliin, joka on tällä hetkellä paras eläinmalli ihmisen tuberkuloosille. Tämä uusi rokote tarjosi BCG:tä paremman suojatehon kuolleisuuden arvioinnin perusteella. BCG prime- ja HSP65+IL-12/HVJ-rokotteella (boost) prime-boost-menetelmällä saavutettiin synergistinen profylaktinen vaikutus apinassa. Lisäksi tämä rokote osoitti terapeuttista tehoa (100 % eloonjäämisestä) ja lisäsi immuunivastetta tuberkuloositartunnan saaneilla apinoilla. HVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL-12 DNA -rokote lisäsi tuberkuloositartunnan saaneiden apinoiden ruumiinpainoa, paransi ESR:ää ja lisäsi immuunivastetta (PBL:n proliferaatio ja IL-2-tuotanto). Tällä rokotteella hoidettujen apinoiden IL-2-tuotannon lisääntyminen korreloi rokotteen terapeuttisen tehon kanssa. Nämä tiedot osoittavat, että uusi DNA-rokotteemme saattaa olla hyödyllinen Mycobacterium tuberculosis -bakteeria vastaan, mukaan lukien XDR-TB ja MDR-TB, ja että sitä voidaan käyttää ihmisillä tehtävissä terapeuttisissa kliinisissä tutkimuksissa.

**Tulos**

4th Vaccine and ISV Annual Global Congress A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine against Tuberculosis Using the Cynomolgus Monkey Model and Mouse Model Avoin pääsy CC BY-NC-ND -lisenssillä.

**Esimerkki 1.1622**

Taustaa: Infektioiden torjunnan ammattilaisia, jotka ovat kokeneet katastrofivalmiuden, ei ole arvioitu siitä, mitä he ovat oppineet, mitä puutteita he havaitsevat katastrofivalmiudessa ja mitkä ovat heidän mielestään tulevan hätätilannevalmiuskoulutuksen painopisteet. Menetelmät: APIC 2006 -konferenssissa toteutettiin fokusryhmiä, joissa arvioitiin ICP:n havaitsemia tarpeita katastrofisuunnitteluun liittyvissä aiheissa, tuotteita, joita he katsovat tarvitsevansa koulutukseen ja vertailumateriaaleihin, sekä aiemmista katastrofeista saatuja kokemuksia. Tulokset: ICP:n rooli katastrofivalmiudessa ja -valmiudessa on olennainen myös muissa kuin tartuntatautien aiheuttamissa hätätilanteissa. Infektioiden valvontaan liittyvät ongelmat turvakodeissa, kuten ylikansoitus, elintarvikeperäiset sairaudet, vessatilojen puute, riittämättömät ympäristön puhdistusmenettelyt ja -tuotteet, vaikeudet arvioida tautitapauksia turvakodeissa, kyvyttömyys eristää mahdollisesti tarttuvia potilaita ja liian vähäinen käsihygieniatarvikkeiden määrä voivat edistää tautien leviämistä toissijaisesti. Muita tärkeitä aiheita, joista ICP:tä on koulutettava, ovat muun muassa ylimenokapasiteetti, työntekijöiden terveys ja turvallisuus, tapahtuman johtamisjärjestelmä, katastrofivalmiutta koskevan koulutuksen antaminen vastaajille ja yleisölle, muuttuvien standardien/suositusten huomioon ottaminen ja yhteistyö kansanterveyden kanssa. ICP:t tarvitsevat pikakäyttömateriaalia, kuten tarkistuslistoja, malleja, työkalupaketteja ja algoritmeja, jotta ne voivat paremmin valmistautua katastrofivalmiuteen. Johtopäätökset: Infektioiden torjunnan on jatkossakin tehtävä yhteistyötä kansanterveyden ja muiden reagointiviranomaisten kanssa, jotta katastrofisuunnittelussa olevat puutteet voidaan korjata. (Am J Infect Control 2007;35:374-81.)

**Tulos**

Katastrofivalmiudesta saadut kokemukset ja koulutuksen tulevaisuuden suuntaviivat: Vuoden 2006 APIC-konferenssissa toteutettujen kohderyhmien tulokset.

**Esimerkki 1.1623**

Viroporiinit ovat virusproteiineja, joilla on ionikanava-aktiivisuus ja joilla on tärkeä rooli useissa prosesseissa, kuten virusten replikaatiossa ja patogeneesissä. Monet koronavirukset (CoV) koodaavat kahta viroporiinia, mutta vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän CoV (SARS-CoV) koodaa kolmea: proteiineja 3a, E ja 8a. Lisäksi proteiineilla 3a ja E on PDZ-sitoutumismotiivi (PBM), joka voi mahdollisesti sitoa yli 400 PDZ-domeenin sisältävää soluproteiinia, mikä tekee niistä potentiaalisesti tärkeitä solun toiminnan ohjauksen kannalta. Tässä työssä tehtiin SARS-CoV-viroporiineihin sisältyvien toiminnallisten motiivien vertaileva tutkimus, jossa keskityttiin pääasiassa E:n ja 3a:n proteiinien IC:n ja PBM:n tehtäviin. Tuloksemme osoittivat, että täyspitkiä E- ja 3a-proteiineja tarvittiin maksimaaliseen SARS-CoV:n replikaatioon ja virulenssiin, kun taas viroporiini 8a:lla oli vain vähäinen vaikutus näihin toimintoihin. Virus, josta puuttuivat sekä E- että 3a-proteiinit, ei ollut elinkelpoinen, kun taas kumman tahansa proteiinin läsnäolo toimivan PBM:n kanssa palautti viruksen elinkelpoisuuden. E-proteiinin IC-aktiivisuus ja sen PBM:n läsnäolo olivat välttämättömiä virulenssille hiirissä. Sitä vastoin homologisten motiivien läsnäolo tai puuttuminen proteiinista 3a ei vaikuttanut viruksen patogeenisyyteen. Näin ollen osoitettiin, että proteiini E:n IC- ja PBM-aktiivisuus on hallitsevampi kuin proteiini 3a:n aktiivisuus patogeneesin indusoimisessa hiirissä. Aguilella VM, Sola I, Enjuanes L. 2018. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen viroporiinien E, 3a ja 8a rooli replikaatiossa ja patogeneesissä. mBio 9:e02325-17. https://doi .

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen viroporiinien E, 3a ja 8a rooli replikaatiossa ja patogeneesissä.

**Esimerkki 1.1624**

Isorokko julistettiin hävitetyksi vuonna 1980. Viime aikoina on kuitenkin ilmennyt jälleen tarve löytää rokkovirustartuntoja vastaan tehokkaita aineita. Tässä artikkelissa raportoimme alkuperäisestä havainnosta, jonka mukaan kaksi redox-moduloivaa ainetta, etakryni- ja ␣-lipoiinihappo (EA, LA), estävät rokoteviruksen (VACV) kasvua in vitro. EA:n ja LA:n vaikutusta verrattiin ␤-merkaptoetanolin, DTT:n ja askorbiinihapon vaikutukseen, mutta nämä aineet lisäsivät VACV:n kasvua HeLa G -soluissa. EA:n ja LA:n estävät vaikutukset VACV:n kasvuun vahvistettiin edelleen useissa eri alkioperäisissä solulinjoissa, epiteelisoluissa, fibroblasteissa, makrofageissa ja T-lymfosyyteissä. Lopuksi analysoimme näiden kahden aineen vaikutusmekanismia. Molemmat vähensivät VACV:n myöhäisten geenien ilmentymistä, mikä osoitettiin western blot -analyysillä ja eri VACV-promoottoreiden valvonnassa ilmentyvän luciferaasin aktiivisuudella. Sitä vastoin ne eivät estäneet viruksen pääsyä soluun, VACV:n varhaisten geenien ilmentymistä tai VACV:n DNA-synteesiä. Tulokset viittaavat uusiin suuntiin poksivirustartuntoja vastaan tehokkaiden lääkkeiden kehittämiseksi.

**Tulos**

Etakryyni- ja ␣-lipoiinihapot estävät rokoteviruksen myöhäisen geenin ilmentymistä.

**Esimerkki 1.1625**

Taulukoissa S4.1 ja S4.2 esitetään monitasoisen eksponentiaalisen satunnaisgrafiikkamallin (ERGM) soveltuvuuden hyvyystulokset (burn-in 1 000 000 iteraatiota, 1 000 000 iteraatiota kuvaajaa kohti, 1000 kuvaajaa) suhteiden verkostolle. Tulokset tuotettiin käyttämällä MPNet-ohjelmaa [1] [2] [3] . Taulukossa S4 .1 esitetään tulokset vain kaksijakoiselle verkolle. Sarakkeessa 1 luetellaan eri tilastot, joita arvioidaan. Sarakkeessa 2 on tilastojen arvo empiiriselle verkolle ("Sample"). Sarakkeissa 3 ja 4 esitetään tilastojen keskiarvo ("Mean") ja otoksen keskihajonta ("Std. Dev.") simuloitujen verkkojen osalta. Sarakkeessa 5 esitetään t-suhde, joka määritellään seuraavasti: (havaittu arvo-keskiarvo)/standardipoikkeama. Kunkin parametrin osalta malli sopii hyvin empiiriseen verkkoon, jos t-suhde on alle 0,1 niiden parametrien osalta, jotka ovat nimenomaisesti mallissa (lihavoitu), ja alle 2 muussa tapauksessa.

**Tulos**

S4 Liite: Monitasoinen ERGM-soveltuvuuden hyvyys

**Esimerkki 1.1626**

Päivystyspoliklinikoiden liikakäyttö on kansanterveydellinen ongelma. Tämän ongelman tutkimiseksi tehtiin marraskuussa 2013 poikkileikkaustutkimus King Abdul-Azizin sairaalan, King Fahdin sairaalan ja Al-Thaghorin sairaalan päivystyspoliklinikoilla. Tavoitteena oli arvioida päivystyspalvelujen käyttöä ei-kiireellisissä tapauksissa, tunnistaa päivystyspalvelujen käyttöä ennustavat tekijät ei-kiireellisissä tapauksissa ja mitata potilaiden tietämystä perusterveydenhuoltokeskuksista (PHCC). Potilaita haastateltiin strukturoidulla kyselylomakkeella, ja tiedot analysoitiin käyttämällä yhteiskuntatieteiden tilastopakettia (Statistical Package for the Social Sciences). Rekrytoimme 300 potilasta; otoksesta 50,7 prosenttia oli miehiä. Suurempi osa potilaista, joilla oli muita kuin kiireellisiä tapauksia, kävi päivystyksessä kolme-neljä kertaa vuodessa (P=0,001). Suurempi osuus potilaista, joilla ei ollut kiireellisiä tapauksia, ei ollut yrittänyt käydä poliklinikalla ennen päivystystä (P=0,003). Useimmat potilaat, joilla ei ollut hätätilanteita, olivat sitä mieltä, että päivystys oli ensimmäinen paikka, johon sairaustapauksissa tulisi mennä. Suurin osa päivystyksessä käyneistä potilaista oli naimattomia, < 15-vuotiaita ja pienituloisia. Potilaat pyysivät päivystyspalveluja perusterveydenhuollossa hoidettavissa oleviin sairauksiin, koska palvelut ja resurssit olivat rajalliset ja koska PHCC:n työaika oli rajallinen. Useimmat potilaat (90,0 %) olivat perehtyneitä terveyskeskuksiin, ja alemman koulutuksen saaneet potilaat olivat perehtyneempiä. Potilaat ilmoittivat pitkistä päivystyspoliklinikan odotusajoista (≥ 3 tuntia), organisaation puuttumisesta (85,9 %) ja hoitohenkilökunnan puutteesta. Kaiken kaikkiaan päivystyspalvelujen ylikäyttö on yleistä Jeddahin terveysministeriön sairaaloissa. Riskitekijöitä päivystyspalvelujen liikakäytölle ovat ikä < 15 vuotta, yksinasuminen ja alhaiset tulot. Poliittisilla päättäjillä ja terveydenhuollon tarjoajilla on haastava tehtävä valvoa päivystyspalvelujen liikakäyttöä. Suosittelemme strategioiden kehittämistä sellaisten politiikkojen toteuttamiseksi, joilla pyritään vähentämään ei-kiireellistä päivystyskäytäntöä sekä lisäämään terveydenhuoltopalvelujen saatavuutta väestölle.

**Tulos**

Päivystysosaston käyttö ja sen käyttöön liittyvät ennustavat tekijät Saudi-Arabian terveysministeriön yleissairaaloissa

**Esimerkki 1.1627**

Taustaa: Hengityssuojainten tehokkuus on ratkaisevan tärkeää taistelussa tarttuvia hengitystieinfektioita, kuten influenssaa ja vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) vastaan. Tutkimme simuloitujen viruksen kuormittamien hengitystiepisaroiden alueellista jakautumista, kun ihmisillä oli kasvojensuojaimet ja he altistuivat sääntelyviruspisaroille, tekemällä in vivo-kokeita kasvojensuojainten käytöstä. Menetelmät: Fluoreseiini-KCl-liuoksen aerosolien kulkeutumisreittiä kasvonaamioiden läpi ja kasvonaamioiden suojaustehokkuutta tutkittiin käyttämällä tavallisia kirurgisia kasvonaamioita ja kahta kasvonaamioita, joissa oli poistoventtiilit (kasvonaamio A) ja poistoaukot (kasvonaamio B), jotka oli peitetty samoilla kirurgisilla suojalevyillä, jotka sijaitsivat kasvonaamioiden takaosassa. Fluoreseiini-KCl-liuosta ruiskutettiin kasvomaskia käyttäneiden ja ilmastokammiossa juoksumatolla ajoittaisia harjoituksia suorittavien osallistujien kasvoille. Tulokset: Kokeelliset tulokset osoittivat, että kun pisarat levittäytyivät kasvot vastakkain olevaan henkilöön lyhyellä matkalla, 92,3-99,5 % pisaroista pysähtyi kasvosuojuksen etupinnalle, kun taas vain 0,5-7,7 % pisaroista pääsi kasvosuojuksen takaosaan. Molempien kasvosuojien A ja B suojaustehokkuus oli lähes 99 % tai yli 99 %, kun kirurgisten kasvosuojien suojaustehokkuus oli 95,5-97 %. Kun käytettiin samoja suuttimia kuin tavallisissa kirurgisissa naamareissa, kasvonaamiot A ja B tarjosivat tehokkaamman hengityssuojauksen tarttuvia hengitystieinfektioita, kuten inflamenssaa ja SARSia vastaan, koska hengitystie sijaitsi kasvonaamarin takaosassa. Päätelmät: Hengitystien erottaminen viruksen saastuttamasta alueesta kasvosuojissa voi tarjota tehokkaamman suojan tarttuvia hengitystieinfektioita, kuten inflamenssaa ja SARSia vastaan.

**Tulos**

Tarttuvien hengitystieinfektioiden tarttuminen ja kasvosuojukset

**Esimerkki 1.1628**

Ontarion sairaanhoitajat toimivat etulinjan työntekijöinä, kun SARS iski Torontoon maaliskuussa 2003. Kun kriisi oli laantunut, monet sairaanhoitajat totesivat, että SARS oli muuttanut heidän valitsemansa ammatin lopullisesti; työ, jota he aiemmin pitivät suhteellisen turvallisena, oli muuttunut mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Tässä keskustelussa kuvataan näitä ilmaisuja sairaanhoitajien kautta, jotka kokivat kriisin ja päättivät kertoa siitä julkisesti. Toiseksi siinä verrataan näiden sairaanhoitajien subjektiivisia käsityksiä niiden sairaanhoitajien käsityksiin, jotka työskentelivät historiallisissa epidemioissa, joiden epidemiologia oli tuntematon tai kiistanalainen. Keltaisen kuumeen, koleran ja influenssaepidemioiden hoitotyötä käsittelevää historiallista kirjallisuutta on hyödynnetty näkemyksen tarjoamiseksi. Tavoitteena on selvittää, oliko SARS-epidemia ainutlaatuinen kokemus sairaanhoitajille vai oliko sairaanhoitajilla samanlaisia kokemuksia aiemmin? Yhteenvetona voidaan todeta, että sairaanhoitajien reaktiot, kun he joutuvat kohtaamaan tappavan taudin mahdollisuuden, ovat edelleen täysin inhimillisiä, eivätkä ne poikkea toisistaan menneisyydessä tai nykyisyydessä. Sairaanhoitajien reaktioita SARSiin voidaan hyödyllisesti tutkia osana laajempaa historiallista näkemystä kriisiajan hoitotyöstä, ja aiemmista kriiseistä saadut tiedot tai vaikutelmat saattavat kiinnostaa sairaanhoitajien ammattikuntaa.

**Tulos**

Godzilla käytävällä: Ontarion SARS-kriisi historiallisessa perspektiivissä

**Esimerkki 1.1629**

Kryo-EM-yksittäishiukkasanalyysi on osoittautunut tehokkaaksi jäykkien makromolekyylien rakenteiden määrittämisessä. Monet proteiinikompleksit ovat kuitenkin joustavia, ja ne voivat muuttaa konformaatiota ja koostumusta funktionaalisesti liittyvän dynamiikan seurauksena. Tällaista dynamiikkaa ei nykyisillä analyysimenetelmillä pystytä kuvaamaan kovin hyvin. Tässä esitellään cryoDRGN, algoritmi, joka ensimmäistä kertaa 42 eukaryoottisen ribosomin, kokoavan bakteeri-ribosomin ja esikatalyyttisen spliceosomi 43 kompleksin. Näissä koneissa löydämme uusia konformaatiotiloja ja havaitsemme dynaamisia 44 molekyylien liikkeitä. CryoDRGN jaetaan avoimen lähdekoodin työkaluna 22, joka voidaan helposti integroida 45 olemassa oleviin putkistoihin, ja se on vapaasti saatavilla osoitteessa cryodrgn.

**Tulos**

Otsikko: CryoDRGN: Heterogeenisten rakenteiden rekonstruktio kryoelektronimikroskooppikuvista neuroverkkojen avulla CryoDRGN paljastaa dynaamisia jatkuvia liikkeitä pre-katalyyttisessä spliceosomissa

**Esimerkki 1.1630**

Suoravaikutteiset viruslääkkeet ovat tehokkaita välineitä virusinfektioiden torjuntaan. SARS-CoV-2 on koronavirus, joka liittyy vuoden 2019 lopun epidemiologiseen taudinpurkaukseen. Aiemmat raportit osoittivat, että HIV-1-proteaasin estäjät voivat estää SARS-CoV:n pääproteaasin. Tämän perusteella ja käyttämällä in silico -lähestymistapaa arvioimme SARS-CoV-2-pääproteaasia HIV-1-proteaasinestäjien kohteena paljastaaksemme niiden antiviraaliseen vaikutukseen liittyvät rakenteelliset piirteet. Tuloksemme osoittivat, että useat HIV-inhibiittorit, kuten lopinaviiri, ritonaviiri ja sakinaviiri, tuottavat vahvan vuorovaikutuksen SARS-CoV-2-pääproteaasin aktiivisen kohdan kanssa. Lisäksi arvioitiin PubChemistä ja ZINC:stä (www.zinc.docking.org) saatuja laajoja kirjastoproteaasi-inhibiittoreita. Analyysimme paljasti 20 yhdistettä, jotka voitiin ryhmitellä kolmeen ryhmään niiden kemiallisten ominaisuuksien perusteella. Nämä rakenteet voisivat toimia johtavina yhdisteinä, joiden avulla voidaan kehittää johdannaissarja, jossa optimoidaan niiden aktiivisuus SARS-CoV-2:ta ja muita koronaviruksia vastaan. Kaiken kaikkiaan tässä työssä esitetyt tulokset edistävät syvällistä ymmärrystä SARS-CoV-2-hoidon molekyylifarmakologiasta ja validoivat proteaasinestäjien käytön SARS-CoV-2:ta vastaan.

**Tulos**

UUDEN KORONAVIRUKSEN SEKVENSSI- JA RAKENNEPIIRTEIDEN PALJASTAMINEN IN SILICO -LÄHESTYMISTAPOJEN AVULLA: PÄÄPROTEAASI MOLEKYYLIKOHTEENA

**Esimerkki 1.1631**

Konteksti: Politiikan diffuusioteorian mukaan poliittiset päättäjät pyrkivät vähentämään epävarmuutta ennakoimalla ehdotetun innovaation vaikutuksia esimerkiksi kustannus-hyötyanalyysien avulla. Vain muutamissa politiikkojen diffuusiotutkimuksissa on tutkittu tiedon, kuten kustannus-hyötyanalyysien, käyttöä diffuusioprosessissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia, miten kustannus-hyötyanalyysejä käytettiin 2-1-1-järjestelmän nopean leviämisen aikana eri osavaltioissa. Tutkimuksessa kuvataan myös 2-1-1-kustannus-hyötyanalyysien osatekijöitä. Todisteiden hankinta: Vuonna 2011 2-1-1:n kustannus-hyötyanalyysejä ja niitä koskevia merkittäviä viittauksia etsittiin tieteellisillä hakusanoilla Academic Search Premier- ja Web of Science -hakusanoilla, yleisillä Internet-hauilla Googlen hakusanoilla sekä yhteydenotoilla akateemisiin tutkijoihin ja 2-1-1-alan ammattilaisiin henkilökohtaisten yhteydenottojen ja sähköpostikeskusteluryhmien kautta. Jotta asiakirjat voitiin sisällyttää tähän tutkimukseen, niiden oli liityttävä 2-1-1-neuvontapuhelimiin, niissä oli esitettävä tietoa niiden kustannuksista ja hyödyistä ja niiden oli oltava virallisia asiakirjoja. Asiakirjat luetteloitiin ja analysoitiin kustannus-hyötyanalyysien tai viittausten analyyseihin sekä ilmoitetun tarkoituksen osalta. Näyttöä koskeva synteesi: Kelpoisuuskriteerit täyttävistä 19 asiakirjasta yhdeksän oli alkuperäisiä kustannus-hyötyanalyysejä ja kymmenen viittasi muilla lainkäyttöalueilla tehtyihin analyyseihin. Kustannus-hyötyanalyysien vaihtaminen eri hallintoalueiden välillä on vaikuttanut 2-1-1-neuvontapuhelinten yleistymiseen Yhdysvalloissa sekä alkuperäisten analyysien laatimisen että aiempaan työhön viittaamisen muodossa. (Am J Prev Med 2012;43(6S5):S497-S505) Am J Prev Med 2012;43(6S5):S497-S505 S497 S498 Shank / Am J Prev Med 2012;43(6S5):S497-S505 www.ajpmonline.org S502 Shank / Am J Prev Med 2012;43(6S5):S497-S505 www.ajpmonline.org

**Tulos**

Katsaus kustannus-hyötyanalyysien rooliin 2-1-1:n levittämisessä.

**Esimerkki 1.1632**

Tuhansien virusten ja muiden patogeenisten mikro-organismien, mukaan lukien bakteerit, sienet ja loiset, seulonta ihmisen kasvainkudoksissa auttaa ymmärtämään paremmin mikrobiomin osuutta syövän alttiuteen, syihin ja siihen liittyviin hoitovasteisiin. Näiden tehtävien suorittamiseen suunniteltujen metagenomisten määritysten on sisällettävä suurten näytemäärien nopea ja taloudellinen käsittely, jota tuetaan suoraviivaisella tietojen analysointiputkella ja joustavilla näytteenvalmistusvaihtoehdoilla useille yksittäisistä potilaista, nisäkkäistä tai ympäristönäytteistä peräisin oleville kudostyypeille. Näiden vaatimusten täyttämiseksi kehitettiin PathoChip-alusta, joka kohdistetaan virus-, prokaryootti- ja eukaryootti-genomeihin useilla DNA-koettimilla mikrosarjamuodossa, joka voidaan yhdistää erilaisiin näytteenvalmistusprotokolliin ja tietojen analysointiin. DNA:n ja RNA:n seulonta formaliiniin kiinnitetyistä, parafiiniin sulautetuista kasvainkudoksista osoitti tämän alustan hyödyllisyyden, ja onkogeenisten virusten havaitseminen validoitiin käyttämällä riippumattomia PCR- ja syväsekvensointimenetelmiä. Nämä tutkimukset osoittavat, että PathoChip-teknologia yhdistettynä PCR:ään ja syväsekvensointiin on arvokas strategia patogeenien havaitsemiseksi ihmisen syövissä ja muissa sairauksissa. Viittaus Baldwin DA, Feldman M, Alwine JC, Robertson ES. 2014. Metagenominen määritys mikrobipatogeenien tunnistamiseksi kasvainkudoksissa. mBio 5(5):e01714-14.

**Tulos**

Metagenominen määritys mikrobipatogeenien tunnistamiseksi kasvainkudoksissa

**Esimerkki 1.1633**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia paikallisen vakavan äkillisen hengitystieoireyhtymän (SARS) ekstranetin käyttöä ja käsityksiä siitä sekä sen mahdollisuuksia tukea tulevia tieto- ja viestintäsovelluksia. SARS-ekstranet oli yksi hallinnoitu sähköinen järjestelmä, johon oli rajoitettu pääsy ja jolla voitiin hallita paikallisia, maakunnallisia ja muita SARSin valvontatietoja. Menetelmät: Heinäkuussa 2003 tehtiin verkkopohjainen ja paperinen kyselytutkimus 53:lle SARS-ohjauskomitean jäsenelle Hamiltonissa. Siinä arvioitiin komitean tueksi SARS-epidemian aikana rakennetun Extranetin käyttöä ja käsityksiä siitä. Ennen jakelua kysely testattiin käyttäjille ääneen ajatteluprotokollan perusteella, ja siihen tehtiin tarkistuksia. Kvantitatiiviset ja kvalitatiiviset kysymykset liittyivät Extranetin käytön tiheyteen, resurssin koettuun yleiseen hyödyllisyyteen, käytön perusteisiin, mahdollisiin esteisiin, vahvuuksiin ja rajoituksiin sekä Extranetin mahdollisiin tuleviin käyttötarkoituksiin. Vastausprosentti oli 69,4 % (n = 34). Kaikista vastaajista 30 (88,2 %) ilmoitti käyneensä sivustolla, ja he arvioivat sen kokonaisuutena korkealle (keskiarvo = 4,0; 1 = alhainen - 5 = korkea). Sivusto sai kuitenkin arvosanan 3,4 verrattuna muihin epidemia-aikana käytettyihin viestintästrategioihin. Lähes puolet kaikista vastaajista (44,1 %) vieraili sivustolla vähintään kerran muutaman päivän välein. Kaksi yleisintä syytä, joiden vuoksi 30 vastaajaa vieraili Extranetissä, olivat SARS-ohjauskomitean pöytäkirjojen lukeminen (63,3 %) ja Hamiltonin lääketieteellisten ohjeiden lukeminen (53,3 %). Yleisimmin mainitut ekstranetin mahdolliset tulevat käyttötarkoitukset olivat yksityisten sähköpostiviestien lähettäminen kansanterveyden asiantuntijoille (63,3 %) ja valvonta (63,3 %). Kukaan ei kohdannut henkilökohtaisia esteitä sivuston käytössä, mutta useat mainitsivat, että aika ja sähköpostitietojen päällekkäisyys olivat haasteita. Vaikka SARS-epidemian aikana eri viestintästrategiat, kuten sähköposti, kokoukset, telekonferenssit ja muut verkkosivut, saivat korkeamman arvosanan, käyttäjät pitivät paikallista ekstranetiä yleisesti ottaen hyödyllisenä tukena paikallisten tietojen levittämisessä kansanterveydellisten hätätilanteiden aikana.

**Tulos**

BMC Medical Informatics and Decision Making Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän ekstranet: paikallisen viestinnän ja tiedon levittämisen tukeminen.

**Esimerkki 1.1634**

Sian tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) piikkiproteiini (S-proteiini) sijaitsee viruksen kuoressa ja on ainoa rakenneproteiini, jolla on epitooppeja, jotka voivat indusoida viruksen neutraloivia vasta-aineita. Neljästä N-terminaalisesta antigeenikohdasta A, B, C ja D kohta A ja vähäisemmässä määrin kohta D (S-AD) indusoivat keskeisiä neutraloivia vasta-aineita. Ilmaisimme hiljattain S-AD:n (rS-AD) rekombinanttimuodossa. Tässä tutkimuksessa käytimme rS-AD:tä immobilisoituna kohteena tunnistamaan peptidejä fage-display-kirjastosta, jota voidaan käyttää diagnostiikassa. Niistä yhdeksästä faagista, jotka valittiin ja jotka sitoutuivat spesifisesti rS-AD:hen, faagi, joka kantoi peptidiä TLNMHLFPFHTG, sitoutui suurimmalla affiniteetilla, ja sitä käytettiin sen jälkeen TGEV:n faagipohjaisen ELISA-testin kehittämiseen. Verrattuna perinteiseen vasta-ainepohjaiseen ELISA-testiin faagivälitteinen ELISA-testaus oli herkempi, mutta se ei kuitenkaan toiminut paremmin kuin puolikvantitatiivinen RT-PCR, vaikka faagivälitteinen ELISA-testaus olikin nopeampi ja helpompi toteuttaa.

**Tulos**

Fage display sellaisten peptidien tunnistamiseksi, jotka sitovat tarttuvan gastroenteriittiviruksen piikkiproteiinia ja joilla on diagnostista potentiaalia.

**Esimerkki 1.1635**

Pelargonium sidoides on lääkekasvi, ja sen uutteita käytetään hyvin usein hengitystieinfektioiden hoitoon. Pelargonium sidoidesin ja sen juurista valmistetun erityisuutteen (EPs 7630) vaikutuksia ihmisen immuunisoluihin ei kuitenkaan täysin tunneta. Tässä osoitamme, että EPs 7630 indusoi ihmisen veren immuunisoluissa nopean ja annoksesta riippuvan TNF-α:n, IL-6:n ja IL-10:n tuotannon. Tämä EPs 7630:n indusoima sytokiiniprofiili oli pro-inflammatorisempi verrattuna virus- tai bakteeri-infektiota jäljittelevien aineiden indusoimaan profiiliin. EPs 7630:n kohdesolujen etsintä osoitti, että T-solut eivät vastanneet EPs 7630:n stimulaatioon tuottamalla TNF-α:ta, IL-6:ta tai IL-10:tä. T-solujen esikäsittely EPs 7630:lla ei myöskään muuttanut niiden TNF-α:n, IL-6:n ja IL-10:n eritystä myöhemmän aktivaation aikana. Toisin kuin lymfosyytit, monosyytit osoittivat selvää solunsisäistä TNF-α-värjäytymistä EPs 7630 -käsittelyn jälkeen. Näin ollen EPs 7630 aiheutti pääasiassa MAP-kinaasien aktivaation, ja p38:n esto vähensi voimakkaasti monosyyttien TNF-α-tuotantoa. Veren immuunisolujen esikäsittely EPs 7630:lla vähensi niiden TNF-α:n ja IL-10:n eritystä ja aiheutti IL-6-dominoivan vasteen toisen virus- tai bakteeri-infektiota jäljittelevillä aineilla tapahtuvan stimulaation aikana. Yhteenvetona osoitamme, että EPs 7630 aktivoi ihmisen monosyyttejä, indusoi MAP-kinaasi-riippuvaisia pro-inflammatorisia sytokiineja näissä soluissa ja moduloi erityisesti niiden välittäjäaineiden tuotantokapasiteettia, joiden tiedetään johtavan akuutin faasin proteiinien tuotannon lisääntymiseen maksassa, neutrofiilien muodostumiseen luuytimessä ja adaptiivisten Th17- ja Th22-solujen muodostumiseen.

**Tulos**

Pelargonium sidoides -uute EPs 7630 ohjaa synnynnäistä immuunipuolustusta aktivoimalla valikoituja MAP-kinaasireittejä ihmisen monosyyteihin

**Esimerkki 1.1636**

Naudan noroviruksen (BoNoV) ja neboviruksen seroprevalenssista naudoilla Yhdysvalloissa on vain vähän tietoa. Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa arvioitiin seerumin IgG-vasta-aineita kahta naudan suolistoperäistä kalikivirusta, GIII.2 Bo-NoV:tä (Bo/CV186-OH/00/US) ja geneettisesti ja antigeenisesti erilaista nebovirusta (Bo/NB/80/US), vastaan vuosina 1999-2001 rehuvasikoilla ja vasikoilla, jotka olivat kotoisin eri puolilta Yhdysvaltoja. Tutkimuksessa tutkittiin kolme ryhmää 6-7 kuukauden ikäisiä rehuvasikoita New Mexicosta (NM) (n=103), Arkansasista (AR) (n=100) ja Ohiosta (OH) (n=140) sekä ryhmä 7-10 päivän ikäisiä ohiolaisia vasikoita (n=47). NM-, AR- ja OH-vasikoiden seeruminäytteet kerättiin ennen saapumista tai tiloille saapumisen yhteydessä ja 35 päivää saapumisen jälkeen kaikkien ryhmien osalta, jotta serokonversioastetta voitiin seurata jakson aikana. Bo/CV186-OH/00/US:n ja Bo/NB/80/US:n viruksen kaltaiset partikkelit ilmentyivät bakuloviruksen ilmentämisjärjestelmällä, ja niitä käytettiin ELISA-testissä vasta-aineiden mittaamiseen. GIII.2 BoNoV:n ja neboviruksen vasta-aineiden seroprevalenssi oli korkea, 94-100 prosenttia ja 78-100 prosenttia, testatuissa rehuvasikoissa. Ohion vasikkatilalla todettiin 94-100 prosentin ja 40-66 prosentin vasta-aineiden seroprevalenssi GIII.2 BoNoV:lle ja nebovirukselle. GIII.2 BoNoV:n osalta havaittiin 38-85 %:n ja neboviruksen osalta 26-83 %:n lisääntynyt seropositiivisuusaste 35 päivän kuluttua tilalle saapumisesta ja tilojen sekoittumisesta kaikkien ryhmien osalta. Vasikoiden tartunta joko GIII.2 BoNoV:hen tai nebovirukseen tai molempiin viruksiin näytti olevan yleistä tutkituilla alueilla Yhdysvalloissa vuosina 1999-2001. Nämä kaksi virusta ovat todennäköisesti edelleen endeemisiä, koska kaupallisia rokotteita ei ole saatavilla. C. Thomas ja K. Jung osallistuivat tähän työhön yhtä paljon.

**Tulos**

Naudan noroviruksen (GIII.2) ja neboviruksen retrospektiivinen serologinen valvonta naudoissa, jotka ovat peräisin valikoiduilta rehutiloilta ja vasikkatilalta vuosina 1999-2001 Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.1637**

Taustaa: PEDV-viruksen viimeaikaiset vakavat taudinpurkaukset Aasiassa ja Pohjois-Amerikassa korostavat, että tarvitaan hyvin validoituja diagnostisia testejä PEDV-tartunnan saaneiden eläinten tunnistamiseksi ja niiden immuniteetin arvioimiseksi tätä virusta vastaan. PEDV havaittiin ensimmäisen kerran Yhdysvalloissa toukokuussa 2013, ja se levisi nopeasti koko maahan. Joitakin PEDV:n serologisia testejä on kuvattu aiemmin, mutta vain harvat niistä olivat helposti saatavilla Yhdysvalloissa. Useat yhdysvaltalaiset laboratoriot kehittivät nopeasti epäsuoria fluoresoivia vasta-ainemäärityksiä (IFA) PEDV:n vasta-aineiden havaitsemiseksi sikojen seerumista, mikä viittaa aiempaan altistumiseen. IFA:lla on kuitenkin useita haittapuolia, kuten alhainen läpäisykyky ja suhteellisen subjektiivinen tulkinta. Erilaisilla serologisilla testimuodoilla on etuja ja haittoja kysytyistä kysymyksistä riippuen, joten testien täydellinen valikoima on hyödyllinen. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää ja validoida useita parannettuja serologisia testejä PEDV:tä varten, mukaan lukien epäsuora ELISA-testi (iELISA), erittäin spesifinen monoklonaalisiin vasta-aineisiin perustuva estävä ELISA-testi (bELISA), fluoresoiva mikrosfääri-immunomääritys (FMIA), joka voidaan multipleksoida, jotta voidaan valvoa altistumista useille antigeeneille ja patogeeneille samanaikaisesti, ja fluoresoiva fokusneutralisaatiomääritys (FFN), jolla mitataan viruksen toiminnallisia neutraloivia vasta-aineita. Tulokset: Kehitettiin ja validoitiin rekombinanttipohjainen pohjoisamerikkalaiseen nukleoproteiiniin (NP) perustuva iELISA-analyysi sekä bELISA-analyysi, jossa käytettiin hiljattain kehitettyjä PEDV-NP-spesifisiä biotinyloituja monoklonaalisia vasta-aineita (mAb), ja FMIA-analyysi, jossa käytettiin magneettihelmiä, joihin oli yhdistetty eksprimetroitu NA PEDV-NP. ROC-analyysi (Receiver Operating Characteristics) tehtiin käyttäen sikojen seeruminäytteitä (iELISA n = 1486, bELISA n = 1186, FMIA n = 1420). FMIA:n ROC-analyysi osoitti arvioidun herkkyyden olevan 98,2 prosenttia ja spesifisyyden 99,2 prosenttia. iELISA:n ja bELISA:n herkkyys oli 97,9 ja 97,6 prosenttia ja spesifisyys 98,2 ja 98,9 prosenttia. Arvioijien välisen (kappa-) yhteisymmärryksen laskettiin olevan 0,941 iELISA:n ja IFA:n välillä, 0,945 bELISA:n ja IFA:n välillä ja 0,932 FMIA:n ja IFA:n välillä. Samankaltaiset vertailukappa-arvot havaittiin iELISA:n, bELISA:n ja FMIA:n välillä, mikä osoitti, että kolmen määrityksen välillä oli merkittävä testaussopimuksen taso. Näillä määrityksillä ei havaittu ristireaktiivisuutta läheisesti sukua olevien koronavirusten, tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) tai sikojen hengitystiekoronaviruksen (PRCV) kanssa. Kaikilla kolmella määrityksellä havaittiin naiivien eläinten serokonversio 6-9 päivän kuluessa altistumisesta. FFN-testi mahdollistaa funktionaalisten neutraloivien vasta-aineiden suhteellisen kvantifioinnin seerumin, maidon tai ternimaitonäytteistä. Päätelmät: Hyvin validoidut iELISA-, bELISA- ja FMIA-määritykset PEDV-vasta-aineiden osoittamiseksi kehitettiin, ja ne korreloivat hyvin IFA:n ja toistensa kanssa. Kullakin määritysmuodolla on etuja, jotka määräävät, miten niitä käytetään kentällä. PEDV-NP:tä vastaan kehitettyjä uusia mAb:itä käytettiin bELISA-testissä ja FFN-testien nopeuttamiseen neutraloivien vasta-aineiden havaitsemisessa ja kvantifioinnissa. Lisäksi nämä PEDV mAb:t ovat käyttökelpoisia immunohistokemiassa, fluoresoivien vasta-aineiden värjäyksessä ja muissa antigeenipohjaisissa testeissä. Neutraloivien vasta-ainevasteiden mittaaminen FFN-määrityksellä voi olla arvokas väline rokotekandidaattien tai suojaavan immuniteetin arvioimiseksi.

**Tulos**

Epäsuoran ELISA-testin, estävän ELISA-testin, fluoresoivan mikrosfääri-immunomäärityksen ja fluoresoivan fokusneutralisaatiomäärityksen kehittäminen Pohjois-Amerikan sikojen epidemiallisen ripuliviruksen kannoille altistumisen serologista arviointia varten.

**Esimerkki 1.1638**

Ihmisen T-solujen immunoglobuliini ja muskiinidomeenia sisältävät proteiinit (TIM1, 3 ja 4) sitovat spesifisesti fosfatidyyliseriiniä (PS). TIM1:n on ehdotettu toimivan A-hepatiittiviruksen ja Ebola-viruksen solureseptorina ja dengueviruksen pääsytekijänä. Tässä tutkimuksessa osoitetaan, että TIM1 edistää retrovirusten ja viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP) infektiota, jotka on pseudotyypitetty useilla viruksen sisäänpääsyproteiineilla, erityisesti filovirus-, flavivirus-, uuden maailman arenavirus- ja alfavirus-perheiden viruksilla. TIM1 tehosti myös voimakkaasti samoihin perheisiin kuuluvien replikaatiokompetenttien virusten, kuten denguevirusten, Tacaribe-, Sindbis- ja Ross River -virusten, tartuntaa. Kaikki TIM1:n ja pseudovirusten tai VLP:iden väliset vuorovaikutukset olivat PS-välitteisiä, kuten osoitettiin liposomien esto- ja TIM1-mutageenikokeilla. Lisäksi muut PS:ää sitovat proteiinit, kuten Axl ja TIM4, edistivät infektiota samalla tavalla kuin TIM1. Lopuksi makrofagien PS-reseptorien estäminen esti Ebola VLP:iden pääsyn, mikä viittaa siihen, että PS-reseptorit voivat vaikuttaa infektioon fysiologisesti merkityksellisissä soluissa. TIM1:n ilmentyminen ei vaikuttanut juurikaan Lassa-kuumeviruksen, influenssa A -viruksen ja SARS-koronaviruksen sisäänpääsyproteiinien välittämään infektioon. Kaiken kaikkiaan tietomme osoittavat, että TIM1 ja siihen liittyvät PS:ää sitovat proteiinit edistävät erilaisten kirjekuorivirusten perheiden infektiota, ja ne voivat siksi olla hyödyllisiä kohteita laajakirjoisille viruslääkkeille.

**Tulos**

TIM-perheen proteiinit edistävät useiden kirjekuorivirusten infektiota virioon liittyvän fosfatidyyliseriinin avulla.

**Esimerkki 1.1639**

Mikrobit ovat vaikuttaneet merkittävästi ihmisten terveyteen ja hyvinvointiin kaikkialla maailmassa. Sen lisäksi, että mikrobit tuottavat monia primaarisia aineenvaihduntatuotteita, kuten aminohappoja, vitamiineja ja nukleotideja, ne pystyvät tuottamaan sekundaarisia aineenvaihduntatuotteita, jotka muodostavat puolet nykyisin markkinoilla olevista lääkkeistä ja tarjoavat maataloudelle monia tärkeitä tuotteita. Tässä katsauksessa keskitytään näihin hyödyllisiin sekundaarisiin aineenvaihduntatuotteisiin, joiden löytäminen juontaa juurensa 80 vuoden taakse, jolloin Alexander Fleming löysi penisilliinin.

**Tulos**

Mikrobiologinen lääketutkimus: 80 vuotta edistystä

**Esimerkki 1.1640**

Taustaa: Influenssan kaltainen sairaus (ILI) voi johtua useista eri taudinaiheuttajista. Kliinisistä havainnoista on vain vähän apua myksovirusinfektion tunnistamisessa ja asianmukaisten ehkäisytoimenpiteiden toteuttamisessa. Molekyylitutkimusvälineiden rajallinen käyttö aliarvioi muiden yleisten taudinaiheuttajien merkitystä. Tavoitteet: Vuosien 2009-2010 influenssapandemian alkuviikkojen aikana tehtiin kliininen ja virologinen tutkimus aikuis- ja lapsipotilaille, jotka lähetettiin kahteen ranskalaiseen yliopistosairaalaan Pariisissa ja Toursissa. Tavoitteena oli tutkia ILI:hen liittyviä eri taudinaiheuttajia ja kuvata niihin liittyviä oireita. Menetelmät: H1N1v-pandemiainfluenssadiagnoosi tehtiin reaaliaikaisella RT-PCR-määrityksellä. Muut virusten aiheuttamat taudit tutkittiin molekyylimultipleksimäärityksellä RespiFinder19H. Lääkärit keräsivät kliinisiä tietoja prospektiivisesti vakiokyselylomakkeella. Tulokset: Viikolla 35-44 endonasaaliset pyyhkäisynäytteet kerättiin 413 potilaalta. Kaiken kaikkiaan 68 näytettä (16,5 %) oli H1N1v-positiivisia. Näytteistä 13:ssa todettiin myös muita hengitystiepatogeenejä. H1N1v-negatiivisista näytteistä 213 (61,9 %) oli positiivisia erilaisille hengitystieperäisille taudinaiheuttajille, joista 190 oli yksittäisiä infektioita ja 23 sekainfektioita. Yleisimmät virukset H1N1v-negatiivisissa yksittäisissä infektioissa olivat rinovirus (62,6 %), seuraavina parainfluenssavirukset (24,2 %) ja adenovirus (5,3 %). H1N1v-tapauksista 70,6 prosenttia todettiin alle 40-vuotiailla potilailla eikä yhtään alle 65-vuotiailla. Kliinisten oireiden välillä ei ollut eroa H1N1v-viruksen tai muiden taudinaiheuttajien tartunnan saaneiden potilaiden välillä. Tuloksissamme korostetaan, että influenssavirusinfektioihin osallistuvien muiden kuin influenssavirusten esiintyvyys on suuri influenssahälytystä edeltävänä aikana ja että influenssatartuntoihin liittyviä erityisiä kliinisiä oireita ei ole. Suuren hengitystiepatogeenipaneelin nopea diagnostinen seulonta voi olla ratkaisevan tärkeää epidemiatilanteen määrittelemiseksi ja kartoittamiseksi sekä kriittisten tietojen saamiseksi potilaiden hoitoa varten.

**Tulos**

Muiden kuin influenssavirusten suuri osuus influenssan kaltaisissa sairauksissa H1N1v-epidemian alkuviikkoina Ranskassa.

**Esimerkki 1.1641**

Immuunisolujen tunkeutuminen keskushermostoon on yleinen tunnusmerkki erilaisissa neuroinflammatorisissa tiloissa. Yhä useammat todisteet osoittavat, että paikalliset gliasolut voivat käydä ristikkäistä keskustelua soluttautuneiden immuunisolujen, myös T-solujen, kanssa ja säädellä niiden rekrytointia, aktivoitumista ja toimintaa keskushermostossa. Vaikka terveessä keskushermostossa on ajateltu, että siellä ei ole ammattimaisia dendriittisoluja (DC), lukuisissa tutkimuksissa on raportoitu DC-populaation esiintymisestä tietyissä paikoissa, kuten aivokalvoissa, suonikalvopleksuksessa ja perivaskulaarisessa tilassa. Lisäksi on ehdotettu, että DC:n esiasteet infiltroituvat neuroinflammatoristen tilanteiden aikana, mikä viittaa näiden solujen oletettuun rooliin lymfosyyttien aktiivisuuden säätelyssä keskushermostossa. Toisaalta mikrogliasolut pystyvät tietyissä olosuhteissa omaksumaan DC:n fenotyypin, joka ilmentää monenlaisia molekyylejä, jotka varustavat nämä solut kaikilla tarvittavilla välineillä kommunikaatiota varten T-solujen kanssa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä tietämyksestä, joka koskee T-solujen kanssa käytävään ristikkäiskeskusteluun osallistuvien molekyylien ilmentymistä sekä mikrogliasoluissa että DC-soluissa, ja keskustellaan kunkin solupopulaation mahdollisesta osuudesta lymfosyyttien toiminnan kontrollointiin CNS:ssä.

**Tulos**

Ovatko mikrogliasolut CNS:n lymfosyyttivasteiden säätelijöitä?

**Esimerkki 1.1642**

Tämän paneelikeskustelun ensisijaisena tavoitteena oli saada työpajan puhujilta palautetta seuraaviin kolmeen kysymykseen. Myös yleisön jäsenet saivat esittää kommentteja ja kysymyksiä. Kysymys 1: Kun otetaan huomioon sisäilman mikrobiologisen puhdistamisen mahdolliset edut, mitä kriteerejä olisi käytettävä tietyn teknologian valinnassa? Tohtori C. Duchaine: Kiinnostavat tekniikat riippuvat tilanteesta ja mikrobikontaminaation pistekontaminaatiolähteestä, esimerkiksi henkilöstä, joka yskii ensiapupoliklinikalla, potilaasta, joka oksentaa sairaalaosastolla, tai oppilaasta, joka oksentaa luokkahuoneessa. Valittavan toimenpiteen on oltava asianmukainen kohteeseen nähden, esimerkiksi sairaala verrattuna ostoskeskukseen. Kannettavia sisäilman puhdistuslaitteita voidaan käyttää pienemmissä tiloissa, kuten luokkahuoneissa, mutta laitteet, jotka mahdollistaisivat yleisen puhdistuksen (esimerkiksi sairaalassa tai ostoskeskuksessa), olisivat haastavampia. Jos mahdollista, rutiininomainen ja jatkuva ilmankäsittely voi olla parempi vaihtoehto kuin paikan päällä tapahtuva toimenpide. Tohtori Y. Li: Teknologiat, jotka ovat tehokkaita kiertoilman dekontaminoinnissa eri tilanteissa, olisivat suotavampia. Yksi esimerkki on UVGI:n käyttö ilmankiertokanavissa, jos mahdollisesti syntyvä otsoni voidaan poistaa tehokkaasti, jotta se ei pääse oleskelualueille. Valittavan tekniikan on oltava turvallista ihmisten läsnä ollessa ja samalla energiatehokasta. Lisäksi sen on oltava paitsi tehokas myös skaalattavissa käyttökohteeseen sopivaksi. Aerobiologisessa kammiossa tehtävien testien tulokset voivat olla paljon erilaiset kuin suurella alueella, kuten sairaalassa tai suuressa ostoskeskuksessa, jossa ilmanlaatuparametrit muuttuvat jatkuvasti. Keskustelu siitä, pitäisikö hengitettäväksi tarkoitettua sisäilmaa käsitellä samalla tavalla kuin juomavettä, jatkuu.

**Tulos**

Työpaja aiheesta "Sisäilman rooli ihmisen taudinaiheuttajien välittäjänä": Paneelikeskustelu

**Esimerkki 1.1643**

Taustaa: Arvioimme tuberkuloosin (TB) tarttumisastetta ja riskitekijöitä terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa, jotka altistuvat indeksituberkuloosipotilaille. Menetelmät: Teimme retrospektiivisen kohorttitutkimuksen altistuneista terveydenhuollon työntekijöistä elokuusta 2016 tammikuuhun 2018 Singaporen tertiäärisairaalassa. Tutkimuksessa selvitettiin demografiset tekijät ja tuberkuloosille altistumisjaksot HCW:tä kohti. Muokattua Poissonin regressiomallia käytettiin TB-tartuntaan liittyvien tekijöiden tunnistamiseen. Tulokset: Tutkimusjakson aikana tapahtui yhteensä 32 tuberkuloosialtistustapahtumaa. Yhteensä 881:lle HCW:lle, joilla oli 1 536 altistumisjaksoa, tehtiin seulonta QuantiFERON-TB Gold In-tube -testillä (QFT-GIT) lähtötilanteessa ja 8 viikon kuluttua. Yhteensä 129:llä (14,6 %) HCW:llä oli QFT-TB-positiivinen tulos lähtötilanteessa, kun taas 22:lla (2,5 %) HCW:llä oli QFT-GIT-muunnos, jolloin piilevän tuberkuloositartunnan (LTBI) osuus oli 1,14 tapausta 100 altistumisjaksoa kohti vuodessa. Ulkomaalaisuus, muu kuin kiinalainen etnisyys ja yli 40 vuoden ikä liittyivät itsenäisesti lähtötilanteen LTBI:hen, kun taas >2 tuberkuloosille altistumisjaksoa ja työskentely sisätautien, lääketieteen alaerikoisalojen ja psykiatrian osastoilla liittyivät QFT-GIT-muunnokseen. Keskustelu: QFT-GIT-muunnosprosentti seulottujen terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa on alhainen. LTBI:tä sairastavat ulkomaalaiset terveydenhuollon työntekijät tulivat todennäköisesti maista, joissa tuberkuloosin leviäminen on yleisempää. Toistuvien tuberkuloosialtistusten kohdennettu ehkäisy voi vähentää QFT-GIT-muunnosta. Päätelmät: Tutkimustulokset ohjaavat tuberkuloosikontaktien jäljittämisprotokollia terveydenhuollon laitoksissa.

**Tulos**

Tuberkuloosille altistumisen takautuva tarkastelu terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa kolmannen asteen sairaalassa.

**Esimerkki 1.1644**

Taustaa: DNA-rokotteen immunogeenisuutta on rajoittanut tehoton toimitus. DNA:n neulatonta annostelua CO 2 -käyttöisellä BiojectorH-laitteella verrattiin neulalla ja ruiskulla tapahtuvaan annosteluun ja arvioitiin sen turvallisuutta ja immunogeenisuutta. Menetelmät: Neljällekymmenelle 18-50-vuotiaalle aikuiselle annettiin satunnaisesti lihaksensisäiset (IM) rokotukset DNA-rokotteella, VRC-HIVDNA016-00-VP, (viikot 0, 4 ja 8) BiojectorH 2000 TM -laitteella tai neulalla ja ruiskulla (N/S) ja tehostettu IM-rokotus viikolla 24 VRC-HIVADV014-00-VP:llä (rAd5) N/S:llä 10 10 tai 10 11 hiukkasyksiköllä (PU). Yhtä monella ryhmällä oli yhtä suurta (#500) tai pientä (.500) vastavuoroista Ad5-neutraloivaa vasta-ainetta. Tulokset: 120 DNA- ja 39 rAd5-injektiota annettiin; 36 koehenkilöä suoritti seurantatutkimusnäytteenoton. IFN-c ELISpot -vasteet olivat 17/19 (89 %) BiojectorH:n ja 13/17 (76 %) N/S-toimituksen osalta viikolla 28 (4 viikkoa rAd5-lisäyksen jälkeen). ELISpot-vasteen suuruus oli noin 3-kertainen BiojectorH-ryhmissä verrattuna N/S-ryhmiin. Samankaltaisia vaikutuksia vasteiden määrään ja suuruuteen havaittiin CD8+-, mutta ei CD4+-T-soluvasteiden osalta ICS:llä. Env-spesifiset vasta-ainevasteet olivat noin 10-kertaisia Biojector-käynnistetyillä koehenkilöillä. Päätelmät: DNA-rokotus BiojectorH:lla oli hyvin siedetty, ja neulainjektioon verrattuna se pohjusti suurempia IFN-c ELISpot-, CD8+ T-solu- ja vasta-ainevasteet rAd5-lisäyksen jälkeen.

**Tulos**

DNA-rokote, joka annetaan neulattomalla injektiolaitteella, parantaa vasta-aine- ja CD8+ T-soluvasteiden alkuvaiheen tehoa rAd5-lisäyksen jälkeen satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa.

**Esimerkki 1.1645**

Nipah-virus (NiV) aiheuttaa edelleen kuolemaan johtavia ihmisenkefaliittitapauksia, jotka johtuvat sen lepakkoreservaariosta leviämisestä. Määritimme, että yksi annos replikaatiohäiriöisiä vesicular stomatitis virus (VSV) -pohjaisia rokotevektoreita, jotka ilmentävät joko NiV:n fuusio- (F) tai kiinnittymisglykoproteiineja (G), suojasi hamstereita yli 1000 kertaa LD 50 NiV:n aiheuttamalta haasteelta. Tämä erittäin tehokas yhden annoksen suoja yhdessä parannetun turvallisuusprofiilin kanssa tekee näistä ehdokkaista ihanteellisia käytettäväksi kotieläimissä ja ihmisissä.

**Tulos**

Yksittäisen annoksen replikaatiohäiriöiset VSV-pohjaiset Nipah-virusrokotteet suojaavat tappavalta haasteelta syyrialaisilla hamstereilla.

**Esimerkki 1.1646**

ABSTRCT 29 Kun otetaan huomioon vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen 2 (SARS-CoV-2, tunnetaan nimellä 2019-nCov) laajuus ja nopea leviäminen, meneillään olevasta maailmanlaajuisesta 31 SARS-CoV-2:n taudinpurkauksesta on tullut valtava kansanterveydellinen ongelma. Siksi tarvitaan välittömästi nopeita ja tarkkoja 32 diagnoosimenetelmiä COVID-19:n diagnosoimiseksi, 33 oikea-aikaisen hoidon tarjoamiseksi ja infektioiden hallinnan helpottamiseksi. COVID-19:n nopeaa ja tarkkaa diagnosointia varten luotiin onnistuneesti yksivaiheinen käänteinen 34 transkriptiosilmukan välityksellä tapahtuva isoterminen monistus (RT-LAMP) yhdistettynä 35 nanohiukkasiin perustuvaan biosensoriin (NBS) (RT-LAMP-NBS) 36 . Tarvittiin yksinkertaiset laitteet 37 (kuten lämmityslohko), jotta vakiolämpötilaa (63 °C) voitiin ylläpitää 38 vain 40 minuutin ajan. Käyttämällä kahta suunniteltua LAMP-alukesarjaa SARS-CoV-2:n F1ab- (avautuva lukukehys 39 1a/b) ja np-geenit (nukleoproteiini) monistettiin 40 ja havaittiin samanaikaisesti "yksivaiheisessa" ja "yhden putken" reaktiossa, ja havaintotulokset voitiin 41 helposti tulkita NBS:n avulla. SARS-CoV-2 RT-LAMP-NBS:n herkkyys oli 12 42 kopiota (kukin havaintokohde) reaktiota kohti, eikä ristireaktiivisuutta syntynyt 43 muista kuin SARS-CoV-2-malleista. Kliinisesti diagnosoitujen COVID-19-potilaiden 44 keskuudessa SARS-CoV-2:n analyyttinen herkkyys oli 100 % (33/33) suunielun 45 nielun pyyhkäisynäytteissä, ja määrityksen spesifisyys oli myös 100 % (96/96) analysoitaessa kliinisiä 46 näytteitä, jotka oli kerätty muista kuin COVID-19-potilaista. Koko diagnoositesti näytteen 47 keräämisestä tulosten tulkintaan kestää vain noin 1 h. Yhteenvetona voidaan todeta, että 48 RT-LAMP-NBS on lupaava väline nykyisen SARS-CoV-2-infektion 49 diagnosoimiseksi ensilinjan kenttä-, kansanterveys- ja kliinisissä laboratorioissa, erityisesti 50 resursseista kärsivillä alueilla. 51

**Tulos**

Nimiölehti: 1 Käänteinen transkriptiosilmukka-välitteinen isoterminen amplifikaatio yhdistettynä 2 nanohiukkasiin perustuvaan biosensoriin COVID-19:n diagnosoimiseksi 3 4 Lasten hengitystieinfektioiden laboratorio, kansallinen kliininen tutkimuslaitos.

**Esimerkki 1.1647**

Taustaa: Tämä on yleinen lapsuuden sairaus, jonka aiheuttavat otopatogeeniksi kutsutut bakteerit ja jonka nykyiset hoidot ovat vain rajallisesti tehokkaita. Geneeriset probioottihoidot ovat osoittautuneet lupaaviksi, mutta niiden spesifisyys näyttää puuttuvan. Oletimme, että terveillä lapsilla, joilla ei ole ollut AOM:ää, on suojaavia yhteisbakteereja, jotka voitaisiin muuntaa spesifiseksi probioottihoidoksi, jolla katkaistaisiin uusintatartuntojen kierre. Luonnehdimme näiden lasten (kontrollit) nenänielun mikrobiomia verrattuna lapsiin, joilla on rAOM (tapaukset), jotta voisimme tunnistaa mahdollisesti suojaavat bakteerit. Koska joillakin rAOM-tautia sairastavilla lapsilla ei näytä olevan mitään tunnettuja otopatogeenejä, oletimme myös, että välikorvan mikrobiomin karakterisoinnilla voitaisiin tunnistaa uusia otopatogeeneja, jotka voivat myös ohjata tehokkaampien hoitojen kehittämistä. Tulokset: Keskikorvanesteet, keskikorvan huuhtelut ja korvakäytävän pyyhkäisynäytteet tapauksista sekä nenänielun pyyhkäisynäytteet molemmista ryhmistä sekvensoitiin 16S rRNA -geenin avulla. Tapausten ja kontrolliryhmien nenänielun mikrobiomit erosivat toisistaan. Kontrollien nenänielussa havaittiin merkittävästi enemmän Corynebacterium- ja Dolosigranulum- bakteereja. Alloiococcus, Staphylococcus ja Turicella olivat runsaita tapausten välikorvassa ja korvakäytävässä, mutta harvinaisia molempien ryhmien nenänielussa. Gemella ja Neisseria olivat tyypillisiä tapauksen nenänielussa, mutta niitä ei esiintynyt välikorvassa. Päätelmät: Corynebacterium ja Dolosigranulum ovat tyypillisiä terveen nenänielun mikrobiomille. Alloiococcus, Staphylococcus ja Turicella ovat mahdollisia uusia otopatogeeneja, vaikka niiden harvinaisuus nenänielussa ja yleisyys korvakäytävässä merkitsee, että niiden roolia normaalina korvanäytteenä ei voida sulkea pois. Gemella ja Neisseria eivät todennäköisesti ole uusia otopatogeeneja, koska ne eivät näytä kolonisoivan välikorvaa lapsilla, joilla on rAOM.

**Tulos**

Toistuvaa akuuttia välikorvatulehdusta koskevassa mikrobiomin tapaus- ja kontrollitutkimuksessa tunnistettiin mahdollisesti suojaavia bakteerisukuja.

**Esimerkki 1.1648**

Angiotensiinikonvertaasientsyymi (ACE) 2 on reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) negatiivinen säätelijä, joka hajottaa angiotensiini II:ta. Rotilla, joille on tehty osatotaalinen nefrektomia (STNx), sydämen uudelleenmuodostuminen on haitallista, vaikka sydämen ACE2-aktiivisuus on kohonnut. Oletimme, että diminatseena-aseturaatilla (DIZE), jolla on kuvattu olevan ACE2:n aktivoimiseen tähtäävä off-target-vaikutus, olisi suotuisia sydänvaikutuksia STNx-rotilla. STNx johti verenpaineeseen, diastoliseen toimintahäiriöön, vasemman kammion hypertrofiaan, sydämen fibroosiin ja sydämen ACE-, ACE2-, Ang II- ja Ang 1-7 -tasojen nousuun. Myös ADAM17:n sydämen geeniekspressio lisääntyi. STNx:ssä kahden viikon ihonalainen DIZE (15 mg/kg/d) ei vaikuttanut verenpaineeseen, mutta paransi diastolista toimintahäiriötä ja sydämen fibroosia, vähensi ADAM17-mRNA:ta ja muutti sydämen RAS-tasapainoa sydäntä suojaavaan profiiliin, jossa ACE ja Ang II vähenivät. Sydämen ACE2-aktiivisuudessa tai sydämen Ang 1-7 -tasoissa ei tapahtunut muutosta DIZE:n avulla. Yhteenvetona voidaan todeta, että tuloksemme viittaavat siihen, että DIZE:llä on suojaava vaikutus sydämeen munuaisvaurion patologisessa tilassa. Tämä vaikutus ei johtunut munuaisten toiminnan paranemisesta, verenpaineen laskusta tai LVH:n vähenemisestä, vaan se liittyi sydämen ACE- ja Ang II -tasojen vähenemiseen. Koska in vitro -tutkimukset eivät osoittaneet DIZE:n suoraa vaikutusta ACE2:n tai ACE:n aktiivisuuteen, DIZE:n tarkka vaikutusmekanismi on vielä selvittämättä.

**Tulos**

Diminatseeniaseturaatti parantaa sydämen fibroosia ja diastolista toimintahäiriötä rotilla, joilla on munuaissairaus

**Esimerkki 1.1649**

Muutaman viime vuosikymmenen aikana maailmanlaajuisia metapopulaatioita koskevat epidemiasimulaatiot, jotka on laadittu maailmanlaajuisten lentoliikennetietojen avulla, ovat olleet tärkein väline tutkittaessa, miten epidemiat leviävät lähtöpaikasta muualle maailmaan (esim. influenssapandemian, SARSin ja Ebolan osalta). On kuitenkin edelleen epäselvää, miten tautiepidemiologia ja lentoliikenneverkon rakenne määräävät epidemian saapumisen eri väestöryhmiin eri puolilla maailmaa. Tässä täytämme tämän tietämysvajeen kehittämällä ja validoimalla analyyttisen kehyksen, joka vaatii vain perusanalytiikkaa stokastisista prosesseista. Sovellamme tätä kehystä takautuvasti vuoden 2009 influenssapandemiaan ja vuoden 2014 Ebola-epidemiaan osoittaaksemme, että keskeiset epidemiaparametrit voidaan arvioida luotettavasti reaaliaikaisesti julkisista tiedoista paikallisesta ja maailmanlaajuisesta leviämisestä hyvin pienin laskennallisin kustannuksin. Kehyksemme ei ainoastaan selventä epidemioiden maailmanlaajuisen leviämisen taustalla olevaa dynamiikkaa, vaan se myös parantaa valmiuksiamme epidemioiden ennustamisessa ja ennakoinnissa.

**Tulos**

Epidemioiden maailmanlaajuisen leviämisen taustalla olevan dynamiikan kuvaaminen

**Esimerkki 1.1650**

Kiina kohtaa valtavia terveydenhuollon haasteita, jotka johtuvat ikääntymisestä. Vuoteen 2050 mennessä yli 65-vuotiaita kiinalaisia on 400 miljoonaa, joista 150 miljoonaa on yli 80-vuotiaita. Yhden lapsen politiikan, maalta kaupunkiin suuntautuvan muuttoliikkeen ja tyhjään pesään jäävien vanhusten määrän lisääntymisen ei-toivotut seuraukset heikentävät perinteistä vanhusten perhehoitoa, mikä pahentaa entisestään nykyisen julkisen terveydenhuoltojärjestelmän taakkaa. Vanhustenhoidon haasteisiin on kiinnitettävä pikaisesti huomiota ja ehdotettava parannusstrategioita useilla keskeisillä aloilla. Tärkeimpiä vanhusten sairauksia, joihin on kiinnitettävä enemmän huomiota, ovat krooniset tarttumattomat sairaudet ja mielenterveyden häiriöt. Ehdotamme, että perustetaan kotihoitoon painottuva vanhustenhoitojärjestelmä ja että ikääntymisen tutkijoilla on ennakoiva rooli vanhustenhoidon uudistamisessa poliittisen vuoropuhelun avulla. Ehdotamme ideoita, joilla valmistaudutaan lähestyvään ikääntymisen aiheuttamaan taakkaan ja luodaan terveelle ikääntymiselle suotuisa hoitoympäristö Kiinaan.

**Tulos**

Ikääntymistä koskeva tutkimusohjelma Kiinassa 21. vuosisadalla

**Esimerkki 1.1651**

Sapovirus on kalikivirusten suku, jonka tiedetään aiheuttavan suolistosairauksia ihmisille ja eläimille. Sapovirusten geneettinen monimuotoisuus on huomattavaa, ja ne luokitellaan eri genoryhmiin täyspitkän kapsidiproteiinisekvenssin fylogeneettisen analyysin perusteella. Sapovirusten isäntäeläimiksi on tunnistettu useita nisäkäslajeja, kuten ihmisiä, sikoja, minkkejä ja koiria, mutta niiden biologisesta monimuotoisuudesta huolimatta lepakoiden sapoviruksista ei ole raportoitu. Tässä raportissa esitellään Hongkongissa eri lepakkolajeilla tehdyn kohdennetun seurantatutkimuksen tulokset. Viisi lepakkolajin, Hipposideros pomona, 321 näytteestä osoittautui positiiviseksi sapoviruksille RT-PCR:n avulla. Kolmesta kannasta saatiin täydelliset tai lähes täydelliset genomisekvenssit, joiden pituus oli noin 7,7 kb, ja ne osoittivat samanlaista genomin organisaatiota verrattuna muihin sapoviruksiin. Mielenkiintoista on, että niillä on monia genomin ominaisuuksia, jotka ovat epätyypillisiä useimmille sapoviruksille, kuten korkea G+C-pitoisuus ja minimaalinen CpG-suppressio. Virusproteiinien fylogeneettinen analyysi osoitti, että lepakon sapovirus polveutuu sapovirusten esi-isälinjasta ja on läheisimmin sukua sian sapoviruksille. Koodinkäyttöanalyysi osoitti, että lepakon sapoviruksen genomissa on suurempi koodinkäytön vinoutuma suhteessa muihin sapovirusten genomeihin. Yhteenvetona raportoimme ensimmäisen lepakon caliciviruksen löytämisestä ja genomisen karakterisoinnin, joka näyttää kehittyneen erilaisissa olosuhteissa sen jälkeen, kun se oli jo varhain eronnut muista sapoviruslinjoista.

**Tulos**

Uuden lepakkosapoviruksen löytäminen ja genominen karakterisointi, jolla on epätavallisia genomisia piirteitä ja fylogeneettinen sijainti

**Esimerkki 1.1652**

Vaikka rokkoviruksen elinkaari on fyysisesti riippumaton isännän ytimestä, se on kuitenkin riippuvainen solutoiminnoista. Vaatimus de novo -rasvahappojen biosynteesistä oli ilmeinen, kun osoitimme aiemmin, että rasvahapposyntaasin estäjä ceruleniini heikentää rokoteviruksen tuotantoa. Tässä osoitamme, että tämän reitin muut inhibiittorit, TOFA ja C75, vähentävät viruksen tuottoa merkittävästi, ja reitin lopputuotteen, eksogeenisen palmitaatin, avulla saadaan aikaan osittainen pelastus. Palmitaatin tärkein tehtävä infektion aikana ei ole fosfolipidisynteesi tai proteiinien palmitoylaatio. Sen sijaan palmitaatin mitokondriotuonti ja b-oksidaatio ovat olennaisia, kuten näihin kahteen prosessiin kohdistuvien etomoksiirin ja trimetatsidiinin vaikutus osoittaa. Lisäksi näiden inhibiittoreiden vaikutus pahenee ilman eksogeenista glukoosia, joka on muuten välttämätön infektion kannalta. Toisin kuin glukoosi, glutamiini on välttämätön tuottavalle virusinfektiolle, sillä se tuottaa välituotteita, jotka ylläpitävät TCA-sykliä (anapleroosi). Kumulatiivisesti nämä tiedot viittaavat siihen, että tuottava infektio edellyttää palmitaatin mitokondriaalista b-oksidaatiota, joka ohjaa TCA-sykliä ja energiantuotantoa. Lisäksi infektio aiheuttaa solujen hapenkulutuksen (ATP-synteesi) merkittävän kasvun, jonka etomoksiiri estää. Vaccinian elinkaaren biokemiallinen eteneminen ei heikkene TOFA:n, C75:n tai etomoksiirin läsnäollessa, vaikka viruksen DNA:n ja syntetisoitujen proteiinien määrät ovat jonkin verran pienentyneet. Pysäyttämällä infektiot palautuvasti morfogeneesin alkuvaiheessa ja seuraamalla virustuotantoa eston purkamisen jälkeen, totesimme kuitenkin, että virionien kokoaminen on erittäin herkkä TOFA:lle ja C75:lle. C75:een vapautettujen solujen elektronimikroskooppinen analyysi paljasti viroplasman pirstaleisia aggregaatteja, joita kehittyvät virionikalvot eivät sulkeneet sisäänsä. Yhdessä nämä tiedot osoittavat, että rokoteinfektio ja erityisesti virionien kokoaminen on riippuvainen rasvahappojen synteesistä ja mitokondriotuonnista, jossa niiden b-oksidaatio johtaa voimakkaaseen ATP:n tuotantoon. Viittaus: Greseth MD, Traktman P (2014) De novo Fatty Acid Biosynthesis Contributes Significantly to Establishment of a Bioenergetically Favorized Environment for Vaccinia Virus Infection. PLoS Pathog 10(3): e1004021.

**Tulos**

De novo -rasvahappojen biosynteesi edistää merkittävästi bioenergisesti suotuisan ympäristön luomista Vaccinia-virusinfektiolle.

**Esimerkki 1.1653**

Mikroglia on keskushermostossa (CNS) asuva makrofagien kaltainen populaatio. Mikrogliat pysyvät rauhallisina eivätkä kykene suorittamaan efektori- ja antigeenin esittelytoimintoja (APC) ennen kuin ne aktivoituvat vamman tai infektion seurauksena, ja niiden on ehdotettu edustavan keskushermoston ensimmäistä puolustuslinjaa. Aiemmat tutkimukset osoittivat, että mikroglia voi olla pysyvästi infektoitunut neurotrooppisella hiiren hepatiittiviruksella (MHV), joka aiheuttaa meningoenkefaliittia, myeliittiä ja sitä seuraavaa aksonikatoa sekä demyelinaatiota, ja se toimii viruksen aiheuttamana mallina ihmisen neurologiselle sairaudelle, multippeliskleroosille (MS). Nykyiset tutkimukset osoittivat, että MHV-infektio liittyy mikroglian voimakkaaseen aktivoitumiseen akuutin tulehduksen aikana, mistä ovat osoituksena tyypilliset muutokset solujen morfologiassa ja mikrogliaspesifisten proteiinien lisääntynyt ilmentyminen, Iba1 (ionized calciumbinding adaptor molecule 1), joka on makrofagi-/mikrogliaspesifinen uusi kalsiumia sitova proteiini ja joka on mukana kalvojen röyhelöinnissä ja fagosytoosissa. Kroonisen tulehduksen aikana (30. päivä infektion jälkeen) mikroglia oli edelleen läsnä demyelinaatioalueilla. Kokeet, jotka tehtiin ex vivo selkäydinliuskan viipaleviljelmillä ja in vitro vastasyntyneiden mikrogliaviljelmillä, vahvistivat suoran mikrogliainfektion. Tuloksemme viittaavat siihen, että MHV voi suoraan infektoida ja aktivoida mikroglioita akuutin tulehduksen aikana, mikä puolestaan kroonisen tulehdusvaiheen aikana aiheuttaa myeliinitupen fagosytoosin, joka johtaa krooniseen tulehdukselliseen demyelinaatioon.

**Tulos**

Mikroglioilla on merkittävä rooli suorassa viruksen aiheuttamassa demyelinaatiossa.

**Esimerkki 1.1654**

Vero E6 -afrikkalaisen vihreän apinan munuaissolut ovat erittäin alttiita äskettäin ilmaantuneen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) tartunnalle, ja ne sallivat nopean viruksen replikaation, mikä aiheuttaa sytopatiaa. Käytimme cDNA-mikrosiruanalyysiä luonnehtimaan ihmisen homologisten geenien solujen transkriptiovasteet 12 tuntia infektion jälkeen. Seitsemänkymmenen eri funktionaalisiin luokkiin kuuluvan mRNA:n transkriptien geeniekspressiossa tapahtui merkittäviä muutoksia. Immuunivasteen mekanismin kannalta keskeisten lämpösokkiproteiinien induktio oli huomattava. Useiden pro- ja anti-inflammatorisiin prosesseihin osallistuvien transkriptien muuttuneet tasot osoittivat vastakkaisten voimien välistä tasapainoa SARSin patogeneesin aikana. Muut geenit, joiden transkriptio oli muuttunut, liittyivät muun muassa isännän translaatioon, solujen aineenvaihduntaan, solusykliin, signaalinsiirtoon, transkription säätelyyn, proteiinien kulkuun, proteiinimodulaattoreihin ja sytoskelettiproteiineihin. Myös useiden uusien hypoteettisia proteiineja ja ilmaistuja sekvenssitunnisteita koodaavien transkriptien tasoissa havaittiin muutoksia. Lisäksi apoptoosiin liittyvien DENN- ja hIAP1-geenien transkriptio oli korkeammalla tasolla kuin FAIM:ssä. Kohonnut Mx1:n ilmentyminen merkitsi vahvaa isännän vastetta, joka välittää viruksenvastaista resistenssiä. Tartunnan saaneissa soluissa ilmentyi myös p53-kasvainsuppressorigeenin C-terminaalinen vaihtoehtoinen splice-variantti, joka koodaa muunnettua typistettyä proteiinia, joka voi vaikuttaa villityyppisen p53:n aktiivisuuteen. Havaitsimme erilaisten mekanismien välisen vuorovaikutuksen, joka suosii viruksen lisääntymistä ennen täysimittaista apoptoosia ja useiden reittien käynnistymistä isäntäsoluissa patogeenin eliminoimiseksi. Mikrosiruanalyysi tunnistaa kriittiset isännän ja patogeenin väliset vuorovaikutukset SARS-CoV-infektion aikana ja tarjoaa uutta tietoa SARSin patofysiologiasta.

**Tulos**

Vero-solujen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen aiheuttamien ihmisen geenien erilaisten ilmentymismallien mikroarray- ja reaaliaikaiset RT-PCR-analyysit.

**Esimerkki 1.1655**

Taustaa: C-hepatiittivirus (HCV) on veren välityksellä tarttuva flavivirus, joka tartuttaa miljoonia ihmisiä maailmanlaajuisesti. HCV:n stabiilisuudesta ja luotettavista menetelmistä tämän viruksen inaktivoimiseksi tiedetään kuitenkin suhteellisen vähän. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa arvioitiin soluviljelmistä peräisin olevan HCV:n (HCVcc, JFH-1-kanta) termostabiilisuutta eri ympäristölämpötiloissa (37 °C, huoneenlämpötila ja 4 °C) sekä lämmön, UVC-valosäteilyn sekä aldehydi- ja pesuainekäsittelyjen kykyä inaktivoida HCVcc. Käsiteltyjen virusnäytteiden tartuntatiitterit määritettiin FFU-määrityksellä (focus-forming unit) käyttäen epäsuoraa immunofluoresenssimääritystä HCV NS3:lle hepatooma Huh7-25-CD81-soluissa, jotka ovat erittäin alttiita HCVcc-infektiolle. MTT-sytotoksisuusmääritys tehtiin aldehydien tai detergenttien pitoisuuksien määrittämiseksi, joissa ne eivät enää olleet sytotoksisia. Tulokset: HCVcc:n todettiin elävän elatusaineessa 37 °C:ssa 2 ja 16 päivää huoneenlämmössä (RT, 25 ± 2 °C), kun taas virus pysyi suhteellisen stabiilina 4 °C:ssa ilman infektiivisyyden huomattavaa heikkenemistä vähintään 6 viikkoa. HCVcc-virus elatusaineessa oli herkkä kuumuudelle, ja se saattoi inaktivoitua 8 minuutissa, kun sitä inkuboitiin 60 °C:ssa, ja 4 minuutissa, kun sitä inkuboitiin 65 °C:ssa. Kuitenkin 56 °C:ssa HCVcc-infektiivisyyden poistamiseen tarvittiin 40 minuuttia. Normaalin ihmisen seerumin lisääminen HCVcc:hen ei muuttanut merkittävästi viruksen stabiilisuutta RT:ssä tai sen herkkyyttä kuumuudelle. UVC-valosäteilytys (aallonpituus = 253,7 nm) intensiteetillä 450 μW/cm 2 inaktivoi HCVcc:n tehokkaasti 2 minuutissa. Altistukset formaldehydille, glutaraldehydille, ionisille tai ionittomille detergenteille tuhosivat kaikki HCVcc:n infektiivisyyden tehokkaasti riippumatta siitä, suoritettiinko käsittelyt soluviljelyalustan tai ihmisen seerumin läsnä ollessa. Päätelmät: Tulokset antavat kvantitatiivista näyttöä siitä, että HCV:n inaktivoimiseen voidaan käyttää erilaisia menetelmiä. HCVcc:n kyky selviytyä ympäristön lämpötiloissa edellyttää varotoimia sellaisten esineiden ja materiaalien käsittelyssä ja hävittämisessä, jotka ovat saattaneet olla HCV:n saastuttamia.

**Tulos**

Soluviljelmässä kasvatetun C-hepatiittiviruksen lämpöstabiilisuus ja inaktivointi

**Esimerkki 1.1656**

Tarkoitus Tuottaa ja karakterisoida spesifinen monoklonaalinen vasta-aine (mAb) ihmisen rekombinantti-RANK-reseptoria vastaan ja kehittää resorptiota ehkäisevä strategia, jossa käytetään tätä mAb:tä osteoklastien kohdentamisalustana, joka kohdistuu valikoivasti osteoklastisoluihin samalla kun se tuottaa siihen kiinnitettyä (eli kemiallisesti konjugoitua) aktiivista lääkeainepitoisuutta. Menetelmät Hybridoomatekniikkaa käyttäen tuotimme spesifisen monoklonaalisen vasta-aineen (mAb) rekombinantti-ihmisen RANK-reseptoria vastaan ja luonnehdimme sen SDS PAGE:lla, ELISA:lla, Western Blotilla ja immunosytokemiallisesti, minkä jälkeen syntetisoimme lohen kalsitoniinista (sCT) osteoklasteihin kohdistuvia biokonjugaatteja käyttämällä tätä vasta-ainetta tuottamalla tioliryhmiä mAb:hen 2-Iminotiolaanin avulla ja reagoimalla niihin sCT-PEG-MAL:n kanssa, joka on syntetisoitu sCT:stä ja NHS-peg-malista. Konjugaatin tehokkuuden testaamiseksi in vitro osteoklasteja tuotettiin RAW 264.7 -alkusoluista annostelemalla sytokiineja makrofagokoloniaa stimuloivalla tekijällä (M-CSF) ja RANK-ligandilla (RANKL), ja tehtiin TRAP-aktiivisuusmääritys, resorptiokuoppamääritys ja TRAP-värjäys. mAb-sCT-konjugaatin sytotoksisuutta arvioitiin myös RAW 264.7 -soluissa; sCT:n bioaktiivisuutta ja CTR:n sitoutumispotentiaalia arvioitiin in vitro solunsisäisellä cAMP-stimulaatiomäärityksellä ihmisen T47D-rintasyöpäsoluissa. Tulokset Vasta-aineen muodostuminen ihmisen RANK-reseptoria vastaan vahvistettiin SDS PAGE:lla, ELISA:lla ja Western Blotilla. Immunosytokemia vahvisti vasta-aineen osteoklastien kohdentamispotentiaalin. Vasta-aineen onnistunut konjugointi sCT:n kanssa vahvistettiin SDS PAGE:lla ja ELISA:lla. Monitumaisen osteoklastin muodostuminen vahvistettiin tartraattiresistentin happofosfataasin (TRAP) värjäyksellä. Konjugaatin toimivuus vahvistettiin TRAP-aktiivisuudella ja Resorption Pit -määrityksellä, mikä osoitti estävän vaikutuksen osteoklastien erilaistumiseen. cAMP-määritys vahvisti kalsitoniinin bioaktiivisuuden säilymisen konjugaation jälkeen. Johtopäätökset Strategiamme tarjoaa mahdollisuuden "universaalin" osteoklastien kohdentamisalustan luomiseen - sellaisen, joka kohdistuu osteoklastisolujen RANK-reseptoriin yksinkertaisesti muuttamalla konjugoitua lastia, jotta voidaan vaikuttaa osteoklastisolujen spesifiseen säätelyyn. AVAINSANAT lääkkeenantojärjestelmä . monoklonaalinen vasta-aine . osteoklasti . osteoporoosi . posttraumaattinen nivelrikko . RANK-reseptori . lohikalsitoniini M. Newa : K. H.

**Tulos**

Vasta-aine-välitteinen "universaali" osteoklastien kohdistusalusta käyttäen kalsitoniinia mallilääkkeenä.

**Esimerkki 1.1657**

Serotoniinikuljettaja (SERT), joka kuuluu välittäjäaineiden natriumsymportterien (NSS) perheeseen, vastaa serotoniinin takaisinotosta synaptisesta raosta ja ylläpitää näin välittäjäaineiden homeostaasia. SERT on vakiintunut tärkeäksi kohteeksi ahdistuksen ja masennuksen hoidossa. Koska korkean resoluution kiderakennetta ei ole saatavilla, SERT:n laskennallinen malli rakennettiin bakteerien NSS-homologin, leusiinikuljettajan LeuT:n, röntgenkoordinaattien perusteella. Mallia käytettiin ensimmäisen SERT:n rakenteeseen perustuvan farmakofoorin kehittämiseen. Pienten molekyylien rakennekirjaston virtuaalinen seulonta (VS) käyttäen luotua SERT:n laskennallista mallia tuotti ehdokkaita ligandeiksi erilaisista rakennekehyksistä. VS-hittien farmakologinen analyysi tunnisti kaksi SERT-selektiivistä yhdistettä, jotka ovat potentiaalisia johtavia yhdisteitä SERT:iin liittyvien lääkkeiden jatkokehitystä varten.

**Tulos**

Uusien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien löytäminen proteiinipohjaisen farmakofoorin kehittämisen avulla

**Esimerkki 1.1658**

Taustaa: Potilaat, joilla on hengitystie- tai ruoansulatuskanavan sairaus ensihoidon yhteydessä, eivät useinkaan ole vielä saaneet diagnoosia, mutta heillä on riski levittää tautia. Infektioiden torjunta-algoritmit, joissa määritellään potilaan hoidon vakiomalli, vähentävät sekundaarisen altistumisen riskiä, mutta vain muutamissa artikkeleissa on dokumentoitu terveydenhuollon työntekijöiden käsityksiä niiden tehokkuudesta ja helppokäyttöisyydestä. Menetelmät: Poikkileikkaustutkimuksella selvitettiin kahdessa päivystysosastossa terveydenhuollon työntekijöiden käsityksiä nykyisistä algoritmeista, jotka koskevat mahdollisesti tarttuvien hengitystie- ja ruoansulatuskanavan sairauksien hoitoa. Tulokset: 96:lle terveydenhuoltohenkilöstön työntekijälle tehdyistä kyselyistä kävi ilmi, että algoritmeja pidettiin korvaamattomina henkilöstön, potilaiden ja kollegoiden suojelun kannalta. Hengitystiealgoritmin noudattamisessa, selkeydessä ja täytäntöönpanon helppoudessa havaittiin eroja laitosten välillä, mikä todennäköisesti johtui fyysisten laitosten vaihtelusta. Lääkärit saivat huomattavasti huonommat pisteet hengitystiealgoritmin noudattamisesta. Johtopäätökset: Algoritmien katsottiin tarjoavan selkeän ja johdonmukaisen lähestymistavan potilaan hoitoon ja suojaavan hoitohenkilökuntaa ympäristön ja resurssien rajoituksista huolimatta.

**Tulos**

Terveydenhuoltohenkilöstön käsitykset hengitystie- ja ruoansulatuskanavan algoritmeista potilaan hoitamiseksi ensihoitojärjestelyissä.

**Esimerkki 1.1659**

Kvasilajidynamiikka välittää RNA-virusten sopeutumiskykyä useiden mekanismien avulla, joita tarkastellaan tässä artikkelissa, ja siinä painotetaan hepatiittiviruksiin liittyviä lääketieteellisiä vaikutuksia. Keskustelemme replikatiivisista ja ei-replikatiivisista genomin variaation molekyylimekanismeista, mutanttispektrien moduloivista vaikutuksista ja useista viruksen evoluutiotavoista, jotka voivat vaikuttaa viruksen patogeneesiin. Merkityksellisiä evoluutiotapahtumia ovat muun muassa sellaisten vähemmistövirusvarianttien syntyminen, joilla on muuttuneita toiminnallisia ominaisuuksia, ja mutanttispektrin monimutkaisuuden muutokset, jotka voivat vaikuttaa taudin etenemiseen tai hoitovasteeseen. Resistenssin laajalle levinnyt esiintyminen viruslääkkeille kannustaa uusiin strategioihin maksan virustautien hallitsemiseksi, kuten yhdistelmähoitoihin ja tappavaan mutageneesiin. Erityisesti ribaviriini saattaa joissakin tapauksissa harjoittaa viruksenvastaista aktiivisuuttaan mutageenisen vaikutuksensa kanssa. Huolimatta monista avoimista kysymyksistä tässä dokumentoimme, että kvasilajidynamiikka on tarjonnut tulkinnan hepatiittivirusten sopeutumiskyvystä, jonka piirteet ovat käsitteellisesti samankaltaisia kuin muiden RNA-virusten kohdalla havaitut piirteet, mikä heijastaa yhteisiä darwinistisia periaatteita.

**Tulos**

Kvasilajit ja niiden vaikutus virushepatiittiin

**Esimerkki 1.1660**

Taustaa: IFITM3:n on ehdotettu olevan yhteydessä infektioon joissakin etnisissä ryhmissä. Diabetes ja hyperkolesterolemia ovat myös tärkeitä kliinisiä tiloja, jotka voivat altistaa infektioille. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia rs12252 C-polymorfismin, BMI:n, diabeteksen ja hyperkolesterolemian yhteyttä lievään flunssaan iranilaisessa väestössä. Menetelmät: Suoritimme tapaus-verrokkitutkimuksen, johon kuului 79 lievän flunssan ja 125 flunssanegatiivista henkilöä, jotka kävivät perusterveydenhuollon keskuksissa kolmessa Iranin maakunnassa (eli Markazi, Semnan ja Zanjan). Kaikilta osallistujilta kerättiin nielun pyyhkäisynäytteet, joista tehtiin RNA- ja DNA-uutto reaaliaikaisia PCR- ja PCR-testejä varten. Kaikki PCR-tuotteet sekvensoitiin sitten T/C-polymorfismien löytämiseksi rs12252-alueelta. Tiedot demografisista, antropometrisistä ja kliinisistä muuttujista kerättiin osallistujien sairauskertomuksista, jotka olivat saatavilla perusterveydenhuollon keskuksissa. Tiedot analysoitiin DNASIS- (v. 2.5) ja Stata-ohjelmistolla (v.11). Tulokset: Kaikki osallistujat olivat Farsin etnistä taustaa. rs12252-C:n alleelifrekvenssin todettiin olevan 9,49 % tapausten ja 2,40 % kontrollien joukossa. rs12252 C -alleelin kantajilla (CT + CC-genotyypit) oli 5,92-kertainen lisäys lievän flunssan riskiin verrattuna T-alleelin homotsygooteihin (P-arvo: 0,007). Löysimme myös merkittävän positiivisen yhteyden rs12252 C-alleelin heterotsygootin ja lievän flunssan välillä (OR: 7,62, P-arvo: 0,008), mutta ei C-alleelin homotsygootin ryhmässä (OR: 2,71, P-arvo: 0,406). Samoin emme löytäneet monimuuttujaisessa logistisessa regressiossa merkittävää yhteyttä lievän flunssan ja BMI:n (OR: 1,06, P-arvo: 0,087), diabeteksen (OR: 0,61, P-arvo: 0,392) ja hyperkolesterolemian (OR: 0,50, P-arvo: 0,393) välillä. Päätelmät: Tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa arvioidaan rs12252-polymorfismien, diabeteksen, hyperkolesterolemian ja BMI:n sekä alttiuden lievään flunssaan välistä yhteyttä iranilaisessa väestössä. Tuloksemme viittaavat merkittävään positiiviseen yhteyteen lievän flunssan ja rs12252 C-alleelin heterotsygoottisen ja kuljetuksen välillä. Tässä havaitun rs12252 C -alleelin kuljettamisen ja lievän flunssan välisen vahvan assosiaation tuleva toistaminen saattaa ehdottaa tätä polymorfismia geneettiseksi merkkiaineeksi lievän flunssan alttiuden varhaista seulontaa varten. Tässä tutkimuksessa havaittu C-alleelin homotsygootin ja lievän flunssan välisen merkitsevän assosiaation puuttuminen saattaa johtua tämän ryhmän pienestä otoskooksi. Tutkimuksen rekisteröinti: IR.PII.REC.1395.3.

**Tulos**

IFITM3 rs12252 polymorfismien, BMI:n, diabeteksen ja hyperkolesterolemian yhteys lievään flunssaan iranilaisessa väestössä.

**Esimerkki 1.1661**

Tämä työ tehtiin ilman erityistä rahoitusta. Kirjoittajalla ei ole taloudellisia intressejä missään käsikirjoituksessa mainituista yrityksistä. Vuoden 2019 koronavirustauti (COVID-19) on SARS-CoV-2 -viruksen aiheuttama pandemia. Tartunta tarttuu pääasiassa hengitysteitse ja se leviää suurten pisaroiden tai aerosolien välityksellä ja harvemmin kosketuksessa tartunnan saaneiden pintojen tai fomiteettien kanssa. Tartunnan hälyttävä leviäminen ja sen mahdollisesti aiheuttama vakava kliininen sairaus ovat johtaneet siihen, että on ryhdytty laajalti toteuttamaan sosiaalisia etäisyystoimenpiteitä. Koska terveydenhuolto- ja laboratoriohenkilöstö altistuu toistuvasti mahdollisesti tartunnan saaneille potilaille ja näytteille, he ovat erityisen alttiita sairastumaan COVID-19-tartuntaan. Tässä katsausartikkelissa arvioidaan tämänhetkistä tietämystä taudista ja sen patologiasta sekä viruksen mahdollisesta esiintymisestä sytologianäytteissä. Siinä käsitellään myös toimenpiteitä, joita sytologian laboratoriot voivat toteuttaa toimiakseen pandemian aikana ja minimoidakseen henkilökunnalleen, harjoittelijoilleen ja patologeilleen aiheutuvan riskin. Lisäksi siinä tarkastellaan mahdollisia keinoja jatkaa harjoittelijoiden kouluttamista COVID-19-pandemian aikana. Tätä katsausta kirjoitettaessa uuden koronaviruksen aiheuttama COVID-19-pandemia on vaikuttanut jo yli 350 000 ihmiseen 192 maassa ja alueella ja tappanut yli 15 000 ihmistä maailmanlaajuisesti. Maailmanlaajuisesti ja Yhdysvalloissa ilmoitettujen tapausten määrä kasvaa päivittäin hälyttävää vauhtia, mikä johtuu osittain laajemmasta testauksesta. Koska pelko SARS-CoV-2 -viruksen aiheuttamasta maailmanlaajuisesta koronavirus COVID-19 -pandemiasta kasvaa jatkuvasti, myös sytologian laboratorion on valmistauduttava tarjoamaan edelleen parasta palvelua potilaille ja samalla suojeltava teknikkojaan, teknologejaan, harjoittelijoitaan ja patologejaan. Viime aikoina on toteutettu useita kansanterveydellisiä toimenpiteitä taudin leviämisen vähentämiseksi. Nämä "sosiaalista etäisyyttä lisäävät" toimenpiteet vaihtelevat jonkin verran osavaltioittain ja kaupungeittain, mutta ne ovat yleisesti ottaen laaja-alaisia. Niihin kuuluvat urheilu-, musiikki-, kulttuuri- ja jopa poliittisten tapahtumien peruuttaminen, kuntosaleiden, koulujen ja oppilaitosten sulkeminen, suositukset työskennellä kotona, välttää harkinnanvaraista matkustamista, välttää syömistä ja juomista baareissa, ravintoloissa ja ruokapaikoissa sekä välttää yli 10 hengen ryhmissä tapahtuvia sosiaalisia kokoontumisia. Tilanne ei ole ennennäkemätön, vaikka 100 vuotta vanha ennakkotapaus onkin useimmiten unohdettu. Vuosien 1918-19 H1N1-"espanjantautipandemian" aikana, joka tartutti viidenneksen tai kolmanneksen maailman väestöstä ja jonka aikana 50 miljoonaa ihmistä kuoli maailmanlaajuisesti 1, 2 , mukaan luettuna arviolta 675 000 amerikkalaista, Yhdysvallat otti käyttöön erilaisia ei-lääkkeellisiä (kansanterveydellisiä) toimenpiteitä. Näihin toimenpiteisiin, jotka olivat samankaltaisia kuin nykyiset, kuuluivat muun muassa koulujen ja kirkkojen sulkeminen, joukkokokoontumisten kieltäminen, maskien käyttöpakko, tapausten eristäminen ja desinfiointi/hygieniatoimenpiteet 3 . Näitä toimenpiteitä ei kuitenkaan toteutettu eri kaupungeissa samaan aikaan tai samaksi ajaksi eikä niitä noudatettu yhdenmukaisesti. Tuoreessa analyysissä todettiin, että joissakin kaupungeissa (San Francisco, St. Louis, Milwaukee ja Kansas City), joissa toimenpiteet toteutettiin varhaisessa vaiheessa, ne vähensivät tartuntoja jopa 30-50 prosenttia 3 . Kaupungeissa, joissa toimenpiteet toteutettiin aikaisemmin, huipputason saavuttaminen viivästyi nopeammin. Ei tarvitse korostaa, koska kyseessä ei ole tutkimusartikkeli, vaan https://www.elsevier.com/authors/journal-authors/highlights.

**Tulos**

Journal Pre-proof COVID-19-pandemia: vaikutukset sytologian laboratorioon Otsikko: COVID-19-pandemia: vaikutukset sytologian laboratorioon.

**Esimerkki 1.1662**

Pompen tauti johtuu ihmisen happaman α-glukosidaasin (GAA) viasta, joka on lysosomaalinen entsyymi, joka pilkkoo terminaalista α1-4- ja α1-6-glukoosia glykogeenista. Pompen taudissa (tunnetaan myös nimellä 18 Glykogeenin varastointisairaus tyyppi II) hajoamattoman glykogeenin kertyminen lysosomeihin 19 johtaa solujen toimintahäiriöihin pääasiassa lihas- ja sydänkudoksissa. Pompen tauti on aktiivinen kliinisen tutkimuksen 20 kohde, ja farmakologista chaperonihoitoa on testattu ja entsyymikorvaushoito 21 hyväksytty. Vaikka rekombinantti-GAA:ta 22 tuotetaan vuosittain suuria määriä, GAA:n rakennetta ei ole toistaiseksi raportoitu. Tässä kuvataan GAA:n ensimmäinen 23 rakenne 1,7 Å:n resoluutiolla. Kolme GAA-kompleksien rakennetta paljastavat molekyylisen 24 perustan sadoille mutaatioille, jotka johtavat Pompen tautiin, ja proteiinin farmakologiselle 25 chaperonoinnille. GAA:n rakenne paljastaa yllättävän toisen sokereita sitovan kohdan 26

**Tulos**

Pompen taudin 3 molekyylipohja paljastuu ihmisen happaman α-glukosidaasin 4 5 rakenteen avulla.

**Esimerkki 1.1663**

Taustaa: COVID-19 on peräisin Kiinasta, ja se on nopeasti levinnyt maailmanlaajuisesti aiheuttaen pandemian. Maat tarvitsevat nopeasti tietoa viruksen esiintyvyydestä yhteisöissä, jotta se voidaan nopeasti hallita. Yksittäisten RT-PCR-testien suorittamiseen tarvittavat laitteet, henkilöstö- ja laboratorioresurssit ovat kuitenkin liian suuret. Yksi tapa vähentää tarvittavien testien määrää on näytteiden yhdistäminen RT-PCR-analyysiä varten ennen testausta. Suoritimme matemaattisen analyysin yhdistämisstrategioista tartuntamäärien luokittelemiseksi ryhmäkokeiden avulla ja yksilöiden tunnistamiseksi testaamalla yhdistettyjä näyteklustereita. Tulokset: Ehdotetun yhdistetyn testausstrategian perusteella laskimme väärän hälytyksen todennäköisyyden, havaitsemisen todennäköisyyden ja tarvittavien testien keskimääräisen määrän poolin koon funktiona. Kun otoskoko on 256 ja käytetään 64:ää poolin enimmäiskokoa, voidaan keskimäärin vain 7,3 testillä erottaa 1 prosentin ja 5 prosentin esiintyvyydet, jolloin havaitsemisen todennäköisyys on 95 prosenttia ja väärien hälytysten todennäköisyys 4 prosenttia. Tulkinta: RT-PCR-näytteiden yhdistäminen on kustannustehokas tekniikka, jonka avulla voidaan tuottaa kipeästi kaivattua kurssikohtaista tietoa COVID-19:n esiintyvyydestä. Tämä on tehokas väline, jonka avulla maat voivat saada tietoa, joka voi helpottaa pandemiaan reagoimista näyttöön perustuvalla tavalla ja pelastaa mahdollisimman paljon ihmishenkiä käytettävissä olevilla resursseilla.

**Tulos**

RT-PCR- tai NGS-näytteiden yhdistämisellä on mahdollista tuottaa kustannustehokkaasti arvioita COVID-19:n esiintyvyydestä resurssien rajallisissa ympäristöissä.

**Esimerkki 1.1664**

Vuonna 2009 oli A(H1N1)-influenssapandemia, ja myös Koreassa oli H1N1-epidemia vuonna 2016. Tavoitteenamme on tutkia, oliko eloonjääminen parantunut tehohoitoyksikön (ICU) hoidon viimeaikaisten edistysaskeleiden myötä. Teimme retrospektiivisen analyysin akuutista hengitysvajauspotilaista, joilla oli H1N1-influenssapneumonia vuonna 2016 ja vuonna 2009 kahdessa tertiäärisessä lähetesairaalassa Koreassa. Vuonna 2016 hoidettiin yhteensä 28 potilasta ja vuonna 2009 34 potilasta. SOFA-pistemäärissä ei ollut merkittävää eroa teho-osastolle tulopäivänä. Sairaalakuolleisuus oli merkittävästi pienempi vuoden 2016 potilailla kuin vuoden 2009 potilailla (18 % vs. 44 % P = 0,028). Monimuuttuja-analyyseissä hoitovuosi 2016 oli yhteydessä suurempaan selviytymistodennäköisyyteen. Verrattuna vuonna 2009 hoidettuihin potilaisiin vuonna 2016 hoidetut potilaat kuolivat seitsemänneksen todennäköisemmin, kun muut kliiniset muuttujat oli korjattu (kuolleisuuden vaarasuhde 0,15; 95 %:n luottamusväli. 0.03-0.63, P = 0.010). Korporaation ulkopuolisen membraanihapetushoidon saaneiden potilaiden eloonjääminen parani (kuolleisuus sairaalassa 17 % vs. 60 %, P = 0,242) ja hengitystilavuudet pienenivät mekaanisen ventilaation aikana (mediaani 5,4 ml/kg vs. mediaani 9,2 ml/kg, P = 0,018).

**Tulos**

Akuuttia H1N1-hengitysvajausta sairastavien potilaiden eloonjäämisluvut paranivat Koreassa vuosien 2009 ja 2016 välillä.

**Esimerkki 1.1665**

Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on kissojen koronaviruksen tartuttamien kotieläinten ja eksoottisten kissojen immuunivälitteinen sairaus. FIP:lle on ominaista akuutin faasin proteiinin, a1-happoglykoproteiinin (AGP) yliekspressio. Ihmisillä AGP on voimakkaasti glykosyloitunut proteiini, jonka glykaaniosa muuttuu useasti akuuttien ja kroonisten tulehduspatologioiden aikana. Tutkimme AGP:n glykosylaation muutoksia FIP:n aikana. Keskityimme erityisesti sialylaatio-, fukosylaatio- ja haarautumisasteeseen. Tässä tutkimuksessa esitellään kissan AGP:n (fAGP) puhdistusmenetelmä seerumista ioninvaihtokromatografiaa käyttäen. Glykosylaatiomalli analysoitiin yksityiskohtaisesti puhdistetun fAGP:n ja spesifisten lektiinien vuorovaikutuksen avulla. Erityisesti Sambucus nigra -agglutiniini I- ja Maackia amurensis -agglutiniinilektiinejä käytettiin sialiinihappojäämien havaitsemiseen, Aleuria aurantia -lektiiniä käytettiin L-fukoosijäämien havaitsemiseen ja Concanavalin A:ta käytettiin haarautumisasteen arviointiin. Tällä menetelmällä osoitimme, että fAGP:n pinnalla ei ollut L-fukoosijäämiä ja että sen haarautumisaste oli hyvin alhainen sekä normaaleissa että patologisissa olosuhteissa. Sitä vastoin FIP-taudin aikana fAGP:n sialiinihappopitoisuudessa tapahtui useita muutoksia, mukaan lukien sekä a(2-6)-linkitetyn että a(2-3)-linkitetyn sialiinihapon vähentynyt ilmentyminen (76 % ja 44 % verrattuna ei-patologiseen kissan AGP:hen). #

**Tulos**

Akuutin faasin proteiinin a1-happoglykoproteiinin vähentynyt sialylaatio kissan tarttuvassa vatsakalvotulehduksessa (FIP).

**Esimerkki 1.1666**

Kuumeisten sairaustapausten automaattisella tunnistamisella voi olla mahdollisuuksia tartuntatautipesäkkeiden varhaiseen havaitsemiseen joko tunnistamalla kuumeisten sairaustapausten poikkeava määrä tai yhdessä muiden tietojen kanssa tiettyjen oireyhtymien, kuten kuumeisen hengitystieoireyhtymän, diagnosoinnissa. Useimmissa laitoksissa kuumeisia sairauksia koskevat tiedot sisältyvät vain vapaamuotoisiin kliinisiin potilastietoihin. Vertailimme kolmen kuumeen havaitsemisalgoritmin herkkyyttä ja spesifisyyttä kuumeen havaitsemisessa vapaasta tekstistä. Keyword CC ja CoCo luokittelivat potilaat triage-päävalitusten perusteella; Keyword HP luokitteli potilaat saneltujen päivystysosastokertomusten perusteella. Keyword HP oli herkin (herkkyys 0,98, spesifisyys 0,89) ja Keyword CC oli spesifisin (herkkyys 0,61, spesifisyys 1,0). Koska päävalitukset ovat saatavilla nopeammin kuin päivystysosaston raportit, ehdotamme yhdistettyä sovellusta, jossa potilaat luokitellaan päävalituksen perusteella ja sen jälkeen päivystysosaston raportin perusteella, kun raportti on saatavilla.

**Tulos**

Kuumeen havaitseminen vapaamuotoisista kliinisistä tiedoista biovalvontaa varten.

**Esimerkki 1.1667**

Ihmisen lämpöpilven vaikutuksen ennustaminen hengityksen tuottamien hiukkasten diffuusioon on tärkeä kysymys, kun halutaan parantaa sisäilman laatua poistamalla tartuntakykyiset mikrobit tehokkaasti. Tässä tutkimuksessa käytettiin Large Eddy Simulation -menetelmää ennustamaan eri intensiteetillä olevan lämpöjuovan vaikutuksia hiukkasten diffuusioon. Tutkimuksessa tarkasteltiin kolmea ihmiskehomallin asentoa ja kolmea huonelämpötilaa. Tulokset osoittavat, että konvektiivinen lämmönsiirtokerroin ihmiskehon pinnalla vaihtelee suuresti eri asennoissa. Kerroin on suurin, kun malli on istuma-asennossa, mikä johtaa suurimpaan lämmönsiirtonopeuteen. Samaan aikaan reiden taivuttamisesta syntyvä lämpöjuova kasvattaa kasvojen lämpöjuovan kokoa horisontin suunnassa. Sisälämpötilan ja ihon lämpötilan välisen eron kasvaminen aiheuttaa mallinuken konvektiivisen lämmönsiirron lisääntymisen, mikä johtaa voimakkaampaan ilmavirtaukseen kasvojen edessä. Mitä paksumpi ja nopeampi ihmisen lämpöjuova on, sitä vaikeampi on nenähengityksen tuottamien aerosolien tunkeutua siihen, mikä lopulta johtaa siihen, että suurin osa hiukkasista leviää 0,2 metrin paksuudelta katon alle.

**Tulos**

Tutkimus ihmisen hengityksen tuottamien aerosolien liikkumislaista eri intensiteetin lämpöpilven vaikutuksesta.

**Esimerkki 1.1668**

Taustaa: Kotieläiminä pidetyillä kaneilla, erityisesti uusiseelantilaisilla valkoisilla kaneilla, on tärkeä rooli biologisessa tutkimuksessa. Tautien seuranta ja laadunvalvonta ovat olennaisen tärkeitä, jotta voidaan taata kaneilla tehtyjen eläinkokeiden tulokset. Kanin verenvuototautivirus, kanin rotavirus ja Sendai-virus ovat tärkeitä taudinaiheuttajia, jotka on eliminoitava. Rutiiniseurantaa varten olisi otettava käyttöön nopea ja herkkä menetelmä, jossa keskitytään näihin kolmeen virukseen. Luminex x-TAG -määritys, joka perustuu multipleksi-PCR:ään ja fluoresoivaan mikrosfääriin, on nopeasti kehittyvä tekniikka, jota sovelletaan suurten läpimenoaikojen havaitsemiseen. Kohdefragmenttien monistamiseen käytettiin oligonukleotidisekvenssillä/biotiinilla muunnettuja erityisiä alukkeita. PCR-tuotteiden oligonukleotidisekvenssin ja MagPlex-TAG-mikropallojen välinen konjugaatio oli spesifinen ilman ristireaktioita, ja hybridisaatiotuotteet voitiin analysoida Luminex 200 -analysaattorilla. Virusten havaitsemisrajan arvioimiseksi rakennettiin rekombinanttiplasmideja. Lisäksi 40 kliinistä näytettä käytettiin tämän multipleksi-PCR:ään perustuvan Luminex x-TAG -määrityksen tehokkuuden arvioimiseksi. Tulokset: Tulosten mukaan tämä uusi menetelmä osoitti suurta spesifisyyttä ja hyvää vakautta. Rekombinanttiplasmidien perusteella arvioituna kolmen viruksen havaitsemisraja oli 100 kopiota/μl. Kliinisistä 40 näytteestä 18 näytettä todettiin positiivisiksi, mikä oli täysin yhdenmukainen perinteisen PCR-menetelmän kanssa. Uusi kehitetty Luminex x-TAG -määritys on tarkka, korkean läpimenon menetelmä kolmen tärkeän kaniiniviruksen nopeaan havaitsemiseen.

**Tulos**

Kolmen kanin taudinaiheuttajan nopea havaitseminen Luminex x-TAG -määrityksen avulla.

**Esimerkki 1.1669**

KUVA 26.8 Impaktio strutsilla. Proventriculus ja ventriculus ovat selvästi laajentuneet ja täynnä karkeaa karkearehua - avaamaton (A) ja avattu (B). (Kuvat ovat M. Brashin, Animal Health Laboratory [AHL], University of Guelph) KUVA 26.9 Kuoren poikkeavuudet strutsin munissa. Epämuodostuneet, ryppyiset munankuoret. Tämän epäspesifisen muutoksen syyt tunnetaan huonosti, mutta niiden oletetaan sisältävän virustartunnan, erityisesti adenoviruksen ja Newcastlen tautiviruksen, bakteeriperäisen salpingiitin, ravitsemukselliset puutteet tai epätasapainotilat ja muut munanjohtimen poikkeavuudet.

**Tulos**

Palaeognathae: Apterygiformes, Casuariiformes, Rheiformes, Struthioniformes; Tinamiformes.

**Esimerkki 1.1670**

Taustaa: Kiinalaisen hamsterin munasarjasolut (CHO-solut) ovat luotettavimpia nisäkässoluja rekombinanttiproteiinien tuotannossa. Replikaatiokyvytön retrovirusvektori (retrovektori) on tehokas väline vakaiden solulinjojen tuottamiseen. Integroitujen geenien moninkertaiset kopiot retrovektorin transduktiolla parantavat rekombinanttiproteiinien tuottoa. HEK-293 ja niiden geneettiset johdannaiset ovat pääasiallisia soluja retrovektorien tuottamiseen. HEK-293-soluihin pakatut retrovektorit aiheuttavat riskin tartunnanaiheuttajien, kuten virusten ja mykoplasmojen, siirtymisestä seerumista ja pakkaussoluista. Tulokset: Tässä raportissa retrovektorit pakattiin CHO-soluihin, joita kasvatettiin kemiallisesti määritellyissä (CD) väliaineissa. Retrovektoreita käytettiin sitten CHO-solujen transduktioon. Tällä menetelmällä voidaan estää tartunnanaiheuttajien mahdollinen siirtyminen seerumista ja pakkaussoluista. Tällä menetelmällä tuotimme glukagonin kaltaisen proteiini-1 Fc-fuusioproteiinin (GLP-1-Fc) stabiilia ekspressiota tuottavia CHO-solulinjoja. GLP-1-Fc:n tuottavuus voi olla 3,15 g/l. Tällä menetelmällä tuotetulla GLP-1-Fc-proteiinilla on verrattavissa oleva bioaktiivisuus dulaglutidin (Trulicity) bioaktiivisuuteen. Nämä vakaat solulinjat säilyttävät 95-100 % tuottavuudestaan 40 päivän jatkuvan viljelyn jälkeen (~48-56 sukupolvea). Päätelmät: Suspension CHO-solut ovat puhtaita, turvallisia ja luotettavia soluja retrovektoripakkausta varten. Tästä järjestelmästä pakattuja retrovektoreita voitaisiin käyttää luomaan stabiileja CHO-solulinjoja rekombinanttiproteiinien ilmentämiseen. Kuinka siteerata: Li J, Wei S, Cao C, et al. CHO-soluihin pakatut retrovektorit GLP-1-Fc:n vakaan ilmentymisen CHO-solulinjojen tuottamiseksi. Electron J Biotechnol 2019;41. https://doi.

**Tulos**

CHO-soluihin pakatut retrovektorit GLP-1-Fc:n vakaan ilmentymisen CHO-solulinjojen tuottamiseksi - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.1671**

G-kvadrupleksit (G4) ovat ei-kanonisia nukleiinihappojen sekundäärirakenteita, jotka muodostuvat säätelygenomialueiden guaninerich-juosteisiin. G4:t on kuvattu laajalti ihmisen genomissa, erityisesti telomeereissä ja onkogeenien promoottoreissa; viime vuosina G4:ien esiintyminen viruksissa on herättänyt kasvavaa kiinnostusta. G4:t on raportoitu useissa viruksissa, myös viimeaikaisiin epidemioihin osallistuneissa viruksissa, kuten zika- ja ebolaviruksissa. Virusten G4:t sijaitsevat yleensä genomin säätelyalueilla, ja ne osallistuvat keskeisten virusprosessien hallintaan; joissakin tapauksissa ne ovat osallistuneet myös viruksen latenssiin. Tässä yhteydessä G4-ligandeja on kehitetty ja testattu sekä välineinä, joilla tutkitaan viruksen elinkaaren G4-välitteisten mekanismien monimutkaisuutta, että terapeuttisina aineina. Yleisesti ottaen G4-ligandit osoittivat lupaavaa viruslääkkeiden antiviraalista aktiivisuutta ja G4-välitteisiä vaikutusmekanismeja sekä genomi- että transkriptiotasolla. Tämän katsauksen tarkoituksena on tarjota päivitetty lähikuva virusten G4-ligandeja koskevasta kirjallisuudesta. Lisäksi raportoidaan G4-ligandien nykytilanne viruslääketieteellisessä tutkimuksessa ja keskitytään erityisesti optimaalisen biologisen aktiivisuuden rakenteellisiin ja fysikaalis-kemiallisiin vaatimuksiin. Alan saavutuksista ja tulevista tehtävistä keskustellaan.

**Tulos**

KATSAUS JA YHTEENVETO G-kvadrupleksit ja G-kvadrupleksi-ligandit: kohteet ja välineet viruslääkehoidossa.

**Esimerkki 1.1672**

Elintarvikkeiden turvallisuuden ja laadun varmistamiseen tähtäävät analyysit ovat nyt entistä tärkeämpiä, koska elintarvikkeiden määrä, monimuotoisuus ja liikkuvuus muuttuvat nopeasti. Elintarvikekontaminaatio on määriteltävä terveyden ylläpitämiseksi ja lakien noudattamiseksi sekä eettisten ja kulttuuristen näkökohtien vuoksi. Reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio (RT-PCR) on nopea ja edullinen kvantitatiivinen menetelmä, jolla voidaan havaita DNA:n kohdennettujen osien esiintyminen näytteissä ja jonka avulla voidaan määrittää sekä tahattomat että tahalliset biologiset kontaminaatiot elintarvikkeissa. Tässä katsauksessa esitellään viimeaikaista kehitystä RT-PCR:n teoriassa, tekniikoissa ja sovelluksissa elintarvikeanalyyseissä. RT-PCR:llä puututaan perinteisten elintarvikeanalyysien rajoituksiin herkkyyden, analyyttien valikoiman, multipleksointikyvyn, kustannusten, ajan ja hoitopaikkasovellusten osalta. RT-PCR:llä voidaan tunnistaa useita kohteita, kuten elintarvikkeiden ainesosina käytettäviä kasvi- tai eläinlajeja, elintarvikkeiden välityksellä leviäviä bakteereja tai viruksia, geneettisesti muunnettuja organismeja ja allergeeneja, jopa erittäin pitkälle jalostetuissa elintarvikkeissa, jopa hyvin pieninä pitoisuuksina. Mikrofluidinen RT-PCR poistaa erillisen näytteenkäsittelyvaiheen, mikä luo mahdollisuuksia hoitopaikan analyyseihin. Käsittelemme myös haasteita, jotka liittyvät RT-PCR:n käyttöön elintarvikeanalyyseissä, kuten tarvetta parantaa edelleen näytteiden käsittelyä.

**Tulos**

Suuntaukset ja edistysaskeleet elintarvikkeiden analysoinnissa reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla

**Esimerkki 1.1673**

Taustaa: Se on uusi rakenteellinen ilmiö, joka on havaittu erilaisissa proteiinirakenteissa oligomeerisissa konformaatioissa. 3D-domeenin vaihtaminen on ominaista erityiselle rakenteelliselle piirteelle, jossa proteiinidimeerin tai korkeamman oligomeerin rakenteelliset segmentit jaetaan proteiinirakenteen kahden tai useamman ketjun kesken. 3D-domeenin vaihtaminen on havaittu lukuisien toiminnallisten mekanismien keskeiseksi välittäjäksi, ja sillä on patogeeninen rooli useissa sairauksissa, kuten amyloidoosin, Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin ja prionisairauksien kaltaisissa konformaatiosairauksissa. Raportoimme ensimmäisestä tutkimuksesta, jossa keskityttiin tunnistamaan 3D-domeenin vaihtamisen välittämiä toiminnallisia luokkia, reittejä ja sairauksia ihmisen proteomissa. Menetelmät: Käytimme neljän rikastustyökalun paneelia, jossa oli kaksi eri ontologiaa ja kaksi annotaatiotietokantaa, saadaksemme 3D-domainin vaihtoon liittyvää biologista ja kliinistä tietoa. Proteiinidomeenien rikastusanalyysi, jota seurasi Gene Ontology (GO) -termien rikastusanalyysi, paljasti vaihtoon osallistuvien proteiinien toiminnallisen repertuaarin. KEGG-merkintöjä käyttävä polkuanalyysi paljasti 3D-domainin vaihtoon osallistuvien ihmisproteiinien erilaisia polkuyhteyksiä. Disease Ontology -analyysin avulla löydettiin tilastollisesti merkitseviä assosiaatioita swap-konformaatiossa olevien proteiinien ja eri tautiluokkien välillä (P-arvo < 0,05). Tulokset: Raportoimme 3D-domeenin vaihtoon osallistuvien ihmisen geenituotteiden kirjallisuuskuratoidun tietokokonaisuuden meta-analyysin tulokset ja keskustelemme uusista oivalluksista 3D-domeenin vaihtoon osallistuvien proteiinien toiminnallisesta repertuaarista, polkuassosiaatioista ja sairausvaikutuksista. Päätelmät: Integroitu bioinformatiikkaputkemme, joka koostuu neljästä eri rikastustyökalusta, kahdesta ontologiasta ja kahdesta annotaatiosta, paljasti uusia näkemyksiä 3D-domeenin vaihtoon liittyvistä toiminnallisista ja sairauskorrelaatioista. GO-termien rikastamista käytettiin päättelemään termejä, jotka liittyvät kolmeen eri GO-kategoriaan. Proteiinidomeenien rikastamista käytettiin tunnistamaan konservoituneita domeeneja, jotka ovat rikastuneet vaihdetuissa proteiineissa. KEGG-merkintöjä käyttävä polkujen rikastumisanalyysi paljasti, että proteiineja, joilla on vaihdettu konformaatio, esiintyy kaikissa kuudessa KEGG BRITE -hierarkian luokassa, ja viidessä luokassa havaittiin merkittävästi rikastuneita KEGG-polkuja. Viiden tärkeimmän sairausluokan havaittiin olevan yhteydessä 3D-domeenin vaihtamiseen funktionaaliseen tautiontologiaan perustuvan rikastumisanalyysin avulla. Viisi ihmisen sairauksien luokkaa: syöpä, hengityselinten tai keuhkojen sairaudet, keskushermoston rappeutumissairaudet, verisuonisairaudet ja aivotulehdus osoittautuivat merkittäviksi. Yhteenvetona voidaan todeta, että tutkimuksemme osoittaa, että bioinformatiikkaan perustuvat analyyttiset lähestymistavat, joissa käytetään kuratoituja tietoja, voivat parantaa 3D-domeenien vaihtamisen toiminnallisten ja sairausvaikutusten ymmärtämistä.

**Tulos**

3D-domeenien vaihtoon liittyvä toiminnallinen valikoima, molekyylireitit ja sairaudet ihmisen proteomissa.

**Esimerkki 1.1674**

Strategiat, joilla voidaan parantaa terveyttä ja maksimoida kasvu vieroitusta edeltävänä aikana, parantavat korvaavien eläinten myöhempää tuotantoa ja pitkäikäisyyttä. Käytettävissä on vain vähän tietoja, joissa mitataan rehun ja veden kulutusta sekä kasvua terveillä vasikoilla verrattuna ei-terveisiin vasikoihin - tämän tutkimuksen tavoite. Holstein-vasikoiden (< 1 vk:n ikäisiä; n = 313) tietokanta kehitettiin, jotta voitiin verrata vasikoita, joille kehittyi ripuli ensimmäisten 21 päivän aikana sen jälkeen, kun ne olivat saapuneet kaupallisilta tiloilta tutkimuslaitokseen, ja vasikoita, jotka pysyivät terveinä. Yksittäisten vasikoiden tiedot neljästä kokeesta sisälsivät maidonkorvikkeen, vapaan veden, elektrolyyttiliuoksen ja aloitusviljan päivittäisen saannin sekä viikoittaiset ruumiinpaino- ja runkomittaukset 21 d:n ajan saapumisen jälkeen. Vasikat, joiden ulostepistemäärä oli >2 ≥3 peräkkäisenä päivänä kunkin kokeen ensimmäisten 21 päivän aikana, luokiteltiin jälkikäteen ripulipotilaiksi (DIA; n = 96); loput luokiteltiin terveiksi (HEA; n = 217). Muut terveysongelmat olivat vähäisiä. Kohonneiden ulostepisteiden esiintymisen todennäköisyys ja niiden päivien kumulatiivinen määrä, jolloin pisteet olivat koholla, oli suurempi DIA-vasikoilla kuin HEA-vasikoilla. Veren alkuperäinen kokonaisproteiinipitoisuus ei eronnut luokitusten välillä. Maidonkorvikkeen kumulatiivinen kuiva-aineen saanti (DMI) ja maidonkorvikkeesta kulutettu vesi olivat DIA-vasikoilla huomattavasti pienemmät kuin HEA-vasikoilla, koska DIA-vasikat kieltäytyivät todennäköisemmin maidonkorvikkeesta. DIA-vasikoiden ja HEA-vasikoiden vasikoiden kumulatiivinen alkutuotanto väheni. Tämän seurauksena DIA-vasikoiden kumulatiivinen kokonais-DMI oli merkittävästi pienempi kuin HEA-vasikoiden. Vapaan veden kumulatiivinen saanti ei eronnut eri luokitusten välillä. DIA-vasikat saivat todennäköisemmin elektrolyyttiliuosta ja niille annettiin elektrolyyttiliuosta useampana päivänä kuin HEA-vasikoille. Tämän seurauksena elektrolyyttiliuoksen kumulatiivinen kokonaissaanti oli suurempi DIA-vasikoilla kuin HEA-vasikoilla. Veden kumulatiivinen kokonaissaanti ei eronnut eri luokitusten välillä. Alkuperäinen paino ei eronnut luokittelujen välillä; luokittelun ja ajan välinen vuorovaikutus painoarvon osalta osoitti kuitenkin, että HEA-vasikat olivat painavampia kuin DIA-vasikat ja niiden ADG oli suurempi. Lonkkakorkeuden ja sydämen ympärysmitan osalta luokituksen ja ajankohdan väliset merkitsevät vuorovaikutukset osoittivat, että HEA-vasikoilla oli suurempi runkokoko. Sekä maidonkorvikkeen saannin että kokonais-DMI:n osalta syötön ja saannon suhde erosi eri luokitusten välillä: DIA-vasikat olivat vähemmän rehutehokkaita kuin HEA-vasikat. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että nuorten vasikoiden ripuli vähentää DMI:tä, painonnousua ja rehuhyötysuhdetta suhteessa HEA-vasikoihin 21 päivän kuluessa vasikan saapumisesta.

**Tulos**

Kuljetettujen holstein-vasikoiden saanti ja kasvu, jotka on luokiteltu ripulipotilaiksi tai terveiksi 21 ensimmäisen päivän aikana saapumisen jälkeen takautuvassa havainnointitutkimuksessa.

**Esimerkki 1.1675**

Raskaudenaikaisiin trofoblastisairauksiin kuuluvat koriokarsinooma, joka on suoraan sanottuna pahanlaatuinen kasvain, ja hydatidiforminen luomi (HM), joka johtaa usein pysyvän raskaudenaikaisen trofoblastisen neoplasian kehittymiseen ja vaatii kemoterapiaa. NANOG on tärkeä transkriptiotekijä, joka on ratkaisevan tärkeä alkion kantasolujen uudistumisen ja pluripotenssin ylläpitämisessä. Oletimme, että NANOG osallistuu raskausajan trofoblastisairauden patogeneesiin. Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että NANOGin mRNA- ja proteiiniekspressiotasot olivat huomattavasti korkeammat kvantitatiivisen PCR:n ja immunoblottauksen avulla HM:ssä, erityisesti niissä, joille kehittyi jatkuva tauti, verrattuna normaaleihin istukoihin. Lisäksi immunohistokemiallisesti todettiin merkittävästi lisääntynyttä ydinkudoksen NANOG-immunoreaktiivisuutta HM:ssä (P < 0,001) ja koriokarsinoomassa (P ؍ 0,002). Korkeammat NANOG-ekspressiotasot osoitettiin HM:ssä, jotka kehittivät pysyvän taudin, verrattuna niihin, jotka taantuivat (P ؍ 0,025). NANOG:n ydinlokalisaatio vahvistettiin konfokaalimikroskopialla ja immunoblottauksella koorio-karsinooman solulinjoissa. NANOG-immunoreaktiivisuuden ja M30 CytoDeath -vasta-aineella arvioidun apoptoosi-indeksin välillä oli merkittävä käänteinen korrelaatio (P ؍ 0,012). Kun NANOG:n stabiili tyrmäys oli saatu aikaan koriokarsinoomasolulinjassa JEG-3 shRNA-menetelmällä, havaittiin lisääntynyttä apoptoosia suhteessa lisääntyneisiin kaspaasi- ja poly(ADP-riboosi)polymeraasiaktiviteetteihin. NANOG:n knockdown liittyi myös JEG-3:n liikkuvuuden ja invaasion vähenemiseen sekä matriksin metalloproteaasien 2 ja 9 alaregulaatioon. Nämä havainnot viittaavat siihen, että NANOG osallistuu raskaudenaikaisen trofoblastisairauden patogeneesiin ja kliiniseen etenemiseen todennäköisesti sen kautta, että se vaikuttaa apoptoosiin, solujen migraatioon ja invaasioon.

**Tulos**

Tumorigeneesi ja neoplastinen eteneminen NANOGin yliekspressio raskaudenaikaisissa trofoblastisairauksissa Vaikutus apoptoosiin, solujen invaasioon ja kliiniseen tulokseen.

**Esimerkki 1.1676**

Tavoitteet: Vertailimme 45u:ssa makaavasta ihmispotilassimulaattorista (HPS) yskimisen aikana ulostulevan ilman leviämisetäisyyksiä kirurgisen maskin tai N95-maskin kanssa ja ilman sitä alipaineisessa eristyshuoneessa. Menetelmät: Ilmavirta merkittiin keuhkojen sisäisellä savulla. Yskänpuuskat luotiin lyhyillä hapenvirtauspyrähdyksillä, joiden nopeudet olivat 650, 320 ja 220 l/min, jotta simuloitiin normaalia, lievää ja heikkoa yskäponnistusta. Yskimissuihku paljastettiin laservalolevyllä ja kuvat tallennettiin teräväpiirtovideolla. Savupilven savupitoisuus arvioitiin savuhiukkasten sirottaman valon perusteella. Merkittävä altistuminen määriteltiin mielivaltaisesti, kun savupitoisuus oli 20 % normalisoidusta savupitoisuudesta. Tulokset: Normaalin yskimisen aikana uloshengitysilman hajontaetäisyydet olivat 68, 30 ja 15 cm sagittaalisen keskitason pituussuunnassa, kun HPS:llä ei ollut maskia, kirurgisella maskilla ja N95-maskilla. Keskivaikean keuhkovaurion yhteydessä vastaavat ilman hajoamisetäisyydet pienenivät lievissä yskäponnistuksissa 55, 27 ja 14 cm:iin, p , 0,001. Etäisyydet pienenivät 30, 24 ja 12 cm:iin vastaavasti heikon yskäponnistuksen aikana, kuten vakavassa keuhkovauriossa. Sivuttaiset hajontaetäisyydet normaalin yskimisen aikana olivat 0, 28 ja 15 cm, kun HPS:llä ei ollut maskia, kirurgisella maskilla ja N95-maskilla. Päätelmät: Normaali yskä tuotti turbulenttisen suihkun noin 0,7 metrin päähän sängyn päähän makaavasta koehenkilöstä. N95-maski esti kirurgista maskia tehokkaammin uloshengitysilman vuotamisen yskimisen aikana, mutta sivusuuntainen vuoto oli silti merkittävä.

**Tulos**

Uloshengitysilman leviäminen yskimisen aikana kirurgisen tai N95-naamarin kanssa ja ilman sitä.

**Esimerkki 1.1677**

Tavoite: Vertailla molekulaaristen ja ei-molekulaaristen testien suorituskykyä hengitysteiden virusinfektioiden diagnosoinnissa ja arvioida kunkin tekniikan etuja ja haittoja. Menetelmät: Kaksisataa yhdeksänkymmentäyhdeksän hengitystievirusnäytettä tutkittiin prospektiivisesti käyttäen multipleksimolekulaarisia tekniikoita (FilmArray Respiratory Panel, Clart Pneumovir), immunologisia tekniikoita (suora fluoresenssimääritys, lateraalivirtauskromatografia) ja soluviljelmiä. Tulokset: Molekyylitekniikoilla voitiin saada talteen jopa 50 prosenttia enemmän hengitystiepatogeenejä kuin muilla kuin molekyylitekniikoilla. FilmArray-menetelmällä havaittiin vähintään 30 prosenttia enemmän taudinaiheuttajia kuin Clart Pneumovir -menetelmällä, mikä saattaa selittyä niiden teknisten rakenteiden eroilla. FilmArray-menetelmän alle 2 tunnin läpimenoaika mahdollisti tulosten toimittamisen silloin, kun potilaat olivat vielä päivystyspoliklinikalla. ⁎ Kirjeenvaihtaja osoitteessa: LHUB-ULB -Mikrobiologia,

**Tulos**

Lasten ja aikuisten hengitystievirusten diagnosointivälineiden prospektiivinen arviointi.

**Esimerkki 1.1678**

Vuonna 2003 puhjennut SARS-epidemia tarjosi ainutlaatuisen tilaisuuden tutkia ihmisten reaktioita uuteen virukseen. Olemme aiemmin raportoineet, että dendriittiset solut (DC) saattavat olla mukana SARS-CoV:n immuunipuolustusmekanismeissa. Tässä tutkimuksessa keskityimme SARS-CoV-infektoituneiden DC-solujen toll-tyyppisten reseptorien (TLR), kemokiinireseptorien (CCR) ja kuoleman reseptorien ligandien geeniekspressioon. Vertailimme myös aikuisten ja napanuoraverestä (CB) peräisin olevia DC:tä löytääkseen mahdollisen selityksen SARSin iästä riippuvalle vakavuudelle. Tuloksemme osoittavat, että SARS-CoV ei moduloinut TLR-1:n ja TLR-10:n geenien ilmentymistä, mutta indusoi merkittävästi CCR-1:n, CCR-3:n ja CCR-5:n ilmentymistä. SARS-CoV-infektoituneissa DC:ssä indusoitui myös voimakkaasti TNF:ään liittyvä apoptoosia indusoiva ligandi (TRAIL), mutta ei Fas-ligandin geeniekspressio. Mielenkiintoista oli, että useimpien tutkittujen geenien ilmentymät olivat korkeampia CB DC:ssä kuin aikuisten DC:ssä. Kemokiinien ja CCR:ien regulaatio saattaa helpottaa DC:n migraatiota infektiokohdasta imusolmukkeisiin, kun taas TRAIL:n lisääntyminen saattaa indusoida lymfosyyttien apoptoosia. Nämä havainnot voivat selittää SARS-potilaiden lisääntyneet keuhkoinfiltraatiot ja lymfaattisten solujen köyhtymisen. Näiden löydösten biologisen merkityksen lisätutkimukset ovat perusteltuja.

**Tulos**

BMC Immunology Tollin kaltaiset reseptorit, kemokiinireseptorit ja kuoleman reseptoriligandien vasteet SARS-koronaviruksella infektoituneissa ihmisen monosyyttiperäisissä dendriittisoluissa.

**Esimerkki 1.1679**

vuoden 2009 uuden A H1N1-influenssaviruksen esiintyminen Kaliforniassa johti siihen, että Kalifornian kansanterveysministeriö arvioi sairaaloiden hengityksensuojausohjelmia ja -käytäntöjä influenssakauden 2009-2010 aikana. Menetelmät 16 sairaalan arviointi paikan päällä koostui johtajien ja terveydenhuoltohenkilöstön haastatteluista RPP-ohjelmista ja -käytännöistä, kirjallisten RPP-ohjelmien tarkistamisesta ja rajoitetuista havainnoista hengityssuojaimia käyttävästä henkilökunnasta. Tiedot analysoitiin kuvailevien tilastojen avulla. Tulokset - Kaikissa sairaaloissa oli otettu käyttöön toimintatapoja, joissa edellytettiin vähintään N95-suodatinhengityssuojainten käyttöä työskenneltäessä H1N1-virustartunnan saaneiden potilaiden kanssa. 95,5 prosenttia terveydenhuollon työntekijöistä (n = 199) ilmoitti käyttävänsä vähintään tämäntasoista hengityssuojainta ollessaan läheisessä kosketuksessa potilaan kanssa, jolla oli vahvistettu tai epäilty H1N1-virustartunta. Kirjallisten RPP-suunnitelmien arvioinnissa havaittiin kuitenkin puutteita vaadituilla aloilla, yleisimmin kirjanpidossa, ohjelman hallinnoijan nimeämisessä, ohjelman arvioinnissa, työntekijöiden koulutuksessa ja sopivuuden testausmenettelyissä. Johtopäätökset - Terveydenhuoltohenkilöstö oli tietoinen hengityksensuojausvaatimuksista hoidettaessa potilaita, joilla on vahvistettu tai epäilty H1N1-virustartunta. Sairaaloiden olisi parannettava kirjallisia RPP-ohjelmia, pantava kirjalliset menettelyt täysimääräisesti täytäntöön ja suoritettava säännöllinen ohjelma-arviointi sen varmistamiseksi, että hengityssuojainten käyttö on tehokasta terveydenhoitotyöntekijöiden suojelemiseksi. Sairaaloiden hengityssuojainohjelmien hallinnoijille räätälöityjen resurssien saatavuuden parantaminen voi olla hyödyllistä. \* Toimittajat antavat sairaaloille mahdollisuuden tilata vain tietyn määrän hengityssuojaimia niiden aiempien tilausmäärien perusteella. Beckman et al.

**Tulos**

Hengityksensuojausohjelmien ja -käytäntöjen arviointi kalifornialaisissa sairaaloissa vuosien 2009-2010 H1N1-influenssapandemian aikana.

**Esimerkki 1.1680**

Huolimatta kausi-influenssarokotusten merkittävästä merkityksestä influenssainfektion vakavien komplikaatioiden ehkäisemisessä ja minimoimisessa tyypin 2 diabetes mellitusta (T2DM) sairastavilla potilailla, rokotusten noudattaminen on edelleen epätyydyttävää. Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia rokotustilannetta ja siihen vaikuttavia tekijöitä T2DM-potilailla Saudi-Arabian lounaisosassa. Poikkileikkaustutkimus tehtiin edustavalla otoksella T2DM-potilaista Abhan kaupungissa, Saudi-Arabian lounaisosassa. Tutkimuksessa kerättiin tietoja sosiodemografisista ominaisuuksista, kliinisistä kriteereistä, rokotustilanteesta, rokottamisen motivaattoreista ja esteistä sekä kausi-influenssaa koskevista tiedoista. Tutkimukseen osallistuneista 353 T2DM-potilaasta kausi-influenssarokotuskattavuus oli 61 % vuonna 2017. Merkittäviä rokottamatta jättämiseen liittyviä tekijöitä olivat: huono tietämys influenssasta ja sen rokotteesta (OR = 4,31, 95 % CI: 2,73-6,80), lukutaidottomuus (OR = 1,93, 95 % CI: 1,11-3,37) ja yli 10 vuoden taudin kesto (OR = 2,07, 95 % CI: 1,11-3,87). Sukuhistoriassa esiintynyt DM ja iskeeminen sydänsairaus minimoivat rokottamatta jättämisen mahdollisuuden (OR = 0,54 ja 0,28). Terveydenhoitajien neuvot olivat rokottamisen motivaattori (84,7 %), kun taas rokotteen sivuvaikutusten pelko oli esteenä (73 %). Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tässä tutkimuksessa T2DM-tautia sairastavien influenssarokotusaste on suositeltua alhaisempi. Jatkuvia perusterveydenhuoltokeskuspohjaisia koulutusohjelmia olisi toteutettava, jotta T2DM-potilaat olisivat tietoisia influenssarokotuksista ja kannustaisivat heitä niihin.

**Tulos**

Influenssarokotus tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla: Saudi-Arabian lounaisosissa: rokotteen kattavuus ja sen taustatekijät.

**Esimerkki 1.1681**

Tavoite: Tavoitteena on analysoida COVID-19-tautia sairastavien synnyttäjien kliinisiä ominaisuuksia ja verrata anestesiaohjelmaa ja kliinisiä tuloksia synnyttäjillä, joilla on tai ei ole COVID-19-tautia ja joille tehdään keisarinleikkaus. Menetelmät: Tiedot poimittiin 3 lääketieteellisen laitoksen sähköisestä sairauskertomuksesta Hubein maakunnassa, Kiinassa, 1. kesäkuuta 2019 ja 20. maaliskuuta 2020 välisenä aikana sisäänotto- ja poissulkukriteerien mukaisesti. Demografisten tietojen kanssa tehdyn propensity score -määreiden sovittamisen jälkeen analysoitiin COVID-19:n kanssa tai ilman COVID-19:tä synnyttäneiden synnyttäjien kliiniset ja laboratorio-ominaisuudet. Näiden kahden synnyttäjäryhmän anestesiaohjelmaa ja kliinisiä tuloksia verrattiin heidän itsensä ja heidän vauvojensa osalta. Tulokset: Mukaan otettiin takautuvasti yhteensä 1588 potilasta, joilla ei ollut SARS-CoV-2-infektiota ja joille oli tehty keisarinleikkaus. Tasapainoisen kohortin muodostamisen jälkeen 89 potilasta (COVID-19-ryhmä), joilla oli diagnosoitu COVID-19 SARS-CoV-2-nukleiinihappotestin ja CT-skannauksen avulla, ja 173 potilasta, joilla ei ollut COVID-19-tartuntaa (kontrolliryhmä), saatiin tasapainoiseen kohorttiin. SARS-CoV-2-tartunnan saaneita synnyttäjiä oli COVID-19-epidemian alkuvaiheessa paljon enemmän kuin myöhemmässä vaiheessa. COVID-19-tartunnan saaneiden synnyttäjien tärkeimmät kliiniset ominaisuudet olivat kuume (34,8 %), yskä (33,7 %), kohonnut plasman CRP (52,8 %) ja vähentynyt lymfosyyttien määrä (33,7 %). COVID-19:n synnyttäneillä potilailla esiintyi paljon hätätilanteita ja anestesiaan liittyviä komplikaatioita, kuten nieluriskaa, monipunktiota, intraoperatiivista hypotensiota, pahoinvointia, oksentelua, huimausta ja vilunväristyksiä. Lisäksi COVID-19:n saaneilla synnyttäjillä oli pitkä leikkauksen kesto ja sairaalassaoloaika sekä lisääntynyt intraoperatiivinen oksitosiinin käyttö ja postoperatiivinen happihoito. SARS-CoV-2-tartunnan saaneiden äitien vastasyntyneillä, jotka saivat yleisanestesian, oli suuri riski saada Apgar-pistemäärä ≤ 8 1 ja 5 minuutin kuluttua synnytyksestä ja suurempi riski päästä vastasyntyneiden teho-osastolle. Päätelmät: Anestesiaan liittyviä komplikaatioita esiintyy useammin COVID-19-tautia sairastavilla synnyttäjillä, ja heidän vastasyntyneillään on suuri riski sairastua synnytysvaikeuksiin.

**Tulos**

Anestesiologinen hoito ja COVID-19-tautia sairastavien synnyttäjien kliiniset tulokset: monikeskuksinen, retrospektiivinen, propensity score matched -kohorttitutkimus Lyhyt nimi: COVID-19-tautia sairastavien synnyttäjien anestesia

**Esimerkki 1.1682**

Lepakot ovat uusien zoonoosivirusten, kuten lyssavirusten, filovirusten, paramyxovirusten ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusten (SARS-CoV), reservoireja, joilla voi olla suuri vaikutus ihmisten ja eläinten terveyteen. Hankkeessa, jossa keskityttiin patogeenien löytämiseen tilanteissa, joissa ihmisten ja lepakoiden välinen kontakti saattaa helpottaa virusten tehokkaampaa siirtymistä lajien välillä, tutkimme Nigeriassa sijaitsevista, ihmisten suosimista luolista kerätyistä lepakoista saatua ruoansulatuskanavan kudosta. , ym. 2010. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen kaltaisen viruksen tunnistaminen lehtinokkalepakolta Nigeriassa. mBio 1(4): Koronaviruksen konsensus-PCR ja puolueeton korkean läpimenon pyrosekvensointi paljastivat SARS-CoV:n kaltaisia koronavirussekvenssejä Commersonin lehtinokkalepakossa (Hipposideros commersoni). Genomin lisäsekvensointi osoitti, että toisin kuin alaryhmän 2b CoV:t, joihin SARS-CoV kuuluu, tämä virus on ainutlaatuinen, sillä se koostuu kolmesta päällekkäisestä avoimesta lukukehyksestä M- ja N-geenien välillä ja kahdesta konservoituneesta stem-loop II -motiivista. Fylogeneettiset analyysit yhdessä näiden ominaisuuksien kanssa viittaavat siihen, että tämä virus edustaa uutta alaryhmää ryhmän 2 CoV:n sisällä. TÄRKEÄÄ Lepakot (järjestys Chiroptera, alaluokat Megachiroptera ja Microchiroptera) ovat reservaareja monille erilaisille viruksille, jotka aiheuttavat tauteja ihmisille ja kotieläimille, mukaan lukien vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV), joka aiheutti maailmanlaajuisen SARS-epidemian vuonna 2003. Lepakoiden levittämien virusten monimuotoisuutta aletaan vasta nyt ymmärtää, koska luonnonvaraisten eläinten seuranta on laajentunut ja patogeenien löytämiseksi on kehitetty ja sovellettu uusia välineitä. Tässä artikkelissa kuvataan uusi koronavirus, jonka genominen rakenne on omaleimainen ja joka voi antaa tietoa koronavirusten evoluutiosta ja biologiasta.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen kaltaisen viruksen tunnistaminen lehtinokkalepakosta Nigeriassa.

**Esimerkki 1.1683**

Tutkimme immunohistokemiallisilla tekniikoilla suurimman histokompatibiliteettikompleksin (MHC) antigeenien ilmentymistä astrosyyteissä, oligodendrosyyteissä ja makrofageissa-mikroglioissa, jotka on saatu kirurgisesti leikatusta kudoksesta nuorilta aikuisilta ja joita ylläpidettiin dissosioituneissa soluviljelmissä, joita täydennettiin joko vasikan sikiö- tai AB-ihmisen seerumilla. Suurin osa näistä soluista ilmentää luokan I MHC-antigeenejä. MHC-luokan II ilmentymistä havaittiin vain rajoitetussa osassa astrosyyttejä joko perus- tai induktio-olosuhteissa (,/-interferoni, aktivoitujen lymfosyyttien supernatantit), suurimmassa osassa makrofageja, mikroglykoleita induktio-olosuhteissa eikä oligodendrosyyteissä. Astrosyyttien MHC-luokan II ilmentyminen viljelyssä ei korreloinut in situ -glioosin laajuuden tai in vitro -solumorfologian kanssa. MHC-antigeenin ilmentymistä ei havaittu immunohistokemiallisesti in situ. Nämä tiedot laajentavat havaintoja, jotka koskevat MHC-antigeenien in vivo ja in vitro -ekspression eroa gliasoluissa. MHC-luokan II antigeenien ilmeisesti suurempi ilmentyminen makrofageissa-mikrofageissa verrattuna astrosyytteihin herättää kysymyksen näiden solutyyppien suhteellisesta roolista immuunireaktiivisuuden edistämisessä patologisissa olosuhteissa. mekanismit edistävät vaurioiden muodostumista joissakin kroonisissa demyelinoivissa keskushermostosairauksissa, jotka virusinfektio aiheuttaa eläimillä, ja niiden oletetaan osallistuvan ihmisen kroonisen demyelinoivan sairauden, multippelin skleroosin (MS-taudin), patogeneesiin. Edellä mainituille patologisille tiloille on ominaista lymfosyyttien, makrofagien ja mikroglian sekä reaktiivisten astrosyyttien kertyminen demyelinaatioalueelle. Näiden vaurioiden alueella esiintyvien solutyyppien osuutta meneillään olevan immuunireaktiivisuuden edistämisessä tutkitaan edelleen aktiivisesti. Tärkeä näkökohta, joka liittyy siihen, että tietyt solutyypit joko edistävät antigeenispesifistä immuunireaktiivisuutta tai ovat antigeenin kohteita-0165-5728/89/$03.50

**Tulos**

Aikuisten ihmisen gliasolujen immunohistokemialliset tutkimukset

**Esimerkki 1.1684**

Kaksikymmentä vuotta sitten (1992) julkaistiin Institute of Medicinein merkittävä raportti "Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States" (Mikrobiologiset terveysuhat Yhdysvalloissa) korosti uusien tartuntatautien tärkeää mutta usein aliarvostettua käsitettä. Kahden viime vuosikymmenen aikana saavutetun edistyksen ja koettujen takaiskujen tarkastelu osoittaa, että vaikka monia uusia tauteja, kuten SARS (vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä) ja vuoden 2009 influenssapandemia, on ilmaantunut, EID:ien torjunnassa, ennaltaehkäisyssä ja hoidossa on tapahtunut merkittävää edistystä. EID-tautien valvontakyvyn parantumiseen ovat vaikuttaneet muun muassa genomiikkaan liittyvät edistysaskeleet mikrobien havaitsemisessa ja hoidossa, parantunut tautien seuranta sekä lisääntynyt tietoisuus EID-taudeista ja niiden syntymisen taustalla olevista monimutkaisista muuttujista. Kun tarkastelemme viimeisiä 20 vuotta taaksepäin, on ilmeistä, että elämme suurten muutosten aikaa, jolloin sekä EID-tautien haasteet että vastauksemme niihin ovat muuttumassa. Viimeaikaiset edistysaskeleet tukevat varovaista optimismia sen suhteen, että uusia läpimurtoja on vielä edessä.

**Tulos**

Kehittymässä olevat tartuntataudit vuonna 2012: 20 vuotta Institute of Medicine -raportin jälkeen

**Esimerkki 1.1685**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää ja verrata interferoni-c:n (IFN-c) pitoisuuksia kliinisesti normaalien kissojen seerumissa, jotka olivat saaneet kissan koronavirustartunnan (FCoV), ja sen pitoisuuksia kissojen seerumissa ja eritteissä, jotka kärsivät kissan tarttuvasta vatsakalvotulehduksesta (FIP), joka on sairaus, joka liittyy FCoV:n mutatoituneen muodon aiheuttamaan tartuntaan. Kliinisesti normaaleilla FCoV-tartunnan saaneilla kissoilla, jotka asuivat kissakopeissa, joissa FIP:n esiintyvyys oli suuri, oli korkeimmat seerumin IFN-c-pitoisuudet. Seerumin IFN-c-pitoisuus ei eronnut merkittävästi FIP:tä sairastavilla kissoilla verrattuna kliinisesti normaaleihin FCoV-tartunnan saaneisiin eläimiin, jotka asuivat kissakopioissa, joissa taudin esiintyvyys oli alhainen. Lisäksi IFN-c:n pitoisuus oli huomattavasti korkeampi FIP:tä sairastavien kissojen eritteissä kuin seerumissa, mikä johtui todennäköisesti IFN-c:n tuotannosta leesioissa. Nämä havainnot tukevat hypoteesia, jonka mukaan kliinisesti normaaleilla, FCoV-tartunnan saaneilla kissoilla on voimakas, "systeeminen" soluvälitteinen immuunivaste ja että samanlainen prosessi, vaikkakin kudostasolla, osallistuu FIP:n patogeneesiin.

**Tulos**

Interferoni-c kissojen seerumissa ja eritteissä, joilla on kissan coronavirusinfektio Eläinlääkärilehti

**Esimerkki 1.1686**

Asiasanat: interferoni, interferonin stimuloimat geenit, tuumorinekroositekijään liittyvä apoptoosia indusoiva ligandi, akuutti keuhkovaurio, synnynnäinen immuniteetti, influenssa, hengitystie-synkyyti-virus, koronavirus FiGURe 1 | PRR:t ja niiden jälkeiset signaalireitit viruksen aiheuttamassa iFN-induktiossa. Virusinfektiossa tyypin I IFN:t indusoituvat TLR-, RLR-, CLR- ja sytosolisten nukleiinihappoanturien avulla. Solukalvolla sijaitsevat TLR:t ligatoituvat viruksen kuoriproteiineihin (esim. TLR2/herpes simplex -virus), joihin ne rekrytoivat MyD88:n. MyD88 on vuorovaikutuksessa IRAK-kinaasien (IRAK-1, -2 tai -4) kanssa, jotka joko aktivoivat suoraan IRF1:n tai ovat vuorovaikutuksessa TRAF6:n kanssa, joka indusoi IRF7:n tai yhdistyy TAK1:n kanssa. TAK1 muodostaa kompleksin TAB-1/-2:n ja -3:n kanssa ja sen jälkeen joko aktivoi MAPK-kinaasit p38 ja JNK, mikä johtaa AP-1:n fosforylaatioon ja ydintranslokaatioon, tai indusoi NEMO:n ubikvitinaation, jota seuraa IκB:n hajoaminen ja NFκB:n aktivoituminen. Endosomaaliset TLR:t tunnistavat viruksen nukleiinihapon ja antavat signaalin adaptajaproteiini MyD88:n kautta (TLR7/8/9:n osalta) tai ovat vuorovaikutuksessa TRIF:n kanssa (TLR3:n osalta), mitä seuraa TRAF3:n, TANK:n ja TBK1:n aktivoituminen. TBK1 ja IKKε fosforyloivat ja aktivoivat IRF3:n ja IRF7:n. Lisäksi TRIF voi olla vuorovaikutuksessa TRAF6:n kanssa TAK1-signaloinnin käynnistämiseksi. Molemmat RLR:t, RIG-I ja MDA-5, tunnistavat nukleiinihapposisällön sytoplasmassa ja stimuloivat mitokondrioihin ankkuroitunutta IPS-1:tä dimerisaatiota varten, jota seuraa TRADD:n rekrytointi, joka vaikuttaa TRAF3:n kautta IRF3:een ja IRF7:ään. Lisäksi IPS-1 voi olla vuorovaikutuksessa FADD:n ja RIP1:n kanssa aktivoidakseen NFκB:n kaspaasi-8:n ja -10:n aktivoiman IKK:n kautta. Myös PKR-signalointi johtaa NFκB:n aktivoitumiseen ja ydintranslokaatioon. DsDNA-anturi cGAS tuottaa cGAMP:ia, joka aktivoi ER:ssä sijaitsevan STINGin, joka TBK1:n kautta indusoi IRF3-translokaation ja tyypin I IFN-tuotannon. CLR:llä on vähäinen rooli virustunnistuksessa; DC-SIGN aktivoi kuitenkin pienen GTPaasin Ras ja Raf-proteiinikinaasin, minkä jälkeen NFκB aktivoituu. Tyypin III IFN:ää indusoivat TLR3, TLR9 sekä RIG-I:n ja peroksisomaalisessa residenssissä olevan IPS-1:n kautta. Erityisesti IRF1, mutta myös NFκB, IRF3 ja IRF7 osallistuvat IFN-λ:n tuotantoon, ja viimeksi mainittua vakauttaa Med23.

**Tulos**

Interferoni/TNF:ään liittyvän apoptoosia indusoivan ligandisignaalin vaikutus taudin etenemiseen hengitystievirusinfektiossa ja sen jälkeen.

**Esimerkki 1.1687**

Taustaa: Viime vuosikymmenen aikana konfliktit tai luonnonkatastrofit ovat aiheuttaneet ennennäkemättömän määrän siirtymään joutuneita henkilöitä. Tämä on johtanut alttiisiin olosuhteisiin, jotka vaarantavat siirtymään joutuneiden henkilöiden terveyden ja uhkaavat maailmanlaajuista terveysturvaa. Aiemmassa kirjallisuudessa on tarkasteltu vain vähän tartuntatautiepidemioiden yhteyttä monimutkaisiin hätätilanteisiin ja luonnonkatastrofeihin. Menetelmät: Tämän yhteyden tutkimiseksi tunnistimme keskus- ja pohjoiset katastrofit käyttäen julkisesti saatavilla olevia tietokantoja, jotka olivat peräisin katastrofien epidemiologian tutkimuskeskuksesta ja Yhdistyneiden kansakuntien Flash and Consolidated Appeals -arkistosta vuosilta 2005-2014. Tunnistimme taudinpurkaukset Maailman terveysjärjestön arkistoista. Vertailimme havaintoja selvittääksemme päällekkäiset taudinpurkaukset, mukaan lukien niiden tyypit (onko kyseessä rokotteella ehkäistävissä oleva tauti vai ei), ja hätätilannetapahtumatyypit (CE, ND tai molemmat) maittain ja vuosittain käyttäen kuvailevia tilastoja ja assosiaatiomittaria. Tulokset: Oli 167 CE-tapausta, 912 ND-tapausta, 118 "molempiin" hätätilanteisiin liittyvää tapahtumaa ja 384 taudinpurkausta. CE-tapauksista 43 % liittyi taudinpurkaukseen, 24 % ND-tapauksista liittyi taudinpurkaukseen ja 36 % "molempiin" hätätilanteisiin liittyi taudinpurkaus. Afrikkaan kohdistui suhteettoman suuri vaikutus, sillä siellä tapahtui 67 prosenttia kaikista CE-tapauksista, 67 prosenttia "molemmista" tapauksista (CE ja ND) ja 46 prosenttia kaikista taudinpurkauksista tutkimusjakson aikana. Rokotuksella ehkäistävissä olevan taudinpurkauksen todennäköisyyssuhde oli 4,14 (95 prosentin luottamusrajat 1,9-9,4). Päätelmät: Rokotteen aiheuttamien taudinpurkausten todennäköisyys oli suurempi kuin pohjoisten keskusten. Lisäksi CE-alueilla oli suuri todennäköisyys, että rokotteella ehkäistävissä oleva tauti aiheutti kyseisen taudinpurkauksen. Keskittymällä rokotuskattavuuden parantamiseen voitaisiin vähentää CE:hen liittyvää sairastuvuutta ja kuolleisuutta estämällä taudinpurkausten leviäminen.

**Tulos**

Monimutkaisten hätätilanteiden ja luonnonkatastrofien vaikutukset kansanterveyteen

**Esimerkki 1.1688**

Taustaa: COVID-19-epidemian levittäytyessä saamiemme tietojen avulla voimme määrittää niiden keskeisten muuttujien arvot, jotka määrittävät tartunnan leviämisen ja epidemian hallintaan vaadittavat toimet. Määritämme itämisaika- ja sarjavälijakauman tartuntaklustereille Singaporessa ja Tianjinissa. Päättelemme perussukupolven lukumäärän ja tunnistamme oireilua edeltävän tartunnan laajuuden. Menetelmät: Keräsimme Singaporesta ja Tianjinista, Kiinasta, tietoja taudinpurkauksista, jotka raportoitiin 19.1.-26.2. ja 21.1.-27.2. välisenä aikana. Arvioimme itämisaikoja ja sarjavälejä molemmissa populaatioissa. Tulokset: Keskimääräinen itämisaika oli Singaporessa 7,1 (6,13, 8,25) päivää ja Tianjinissa 9 (7,92, 10,2) päivää. Molemmissa aineistoissa oli lyhyempi itämisaika aiemmin esiintyneiden tapausten osalta. Keskimääräinen sarjaväli oli Singaporen osalta 4,56 (2,69, 6,42) päivää ja Tianjinin osalta 4,22 (3,43, 5,01) päivää. Päätelimme, että tautipesäkkeiden alkuvaiheessa tartunta tarttui keskimäärin 2,55 ja 2,89 päivää ennen oireiden ilmaantumista (Singapore, Tianjin). Arvioitu perusmonistumisluku Singaporessa oli 1,97 (1,45, 2,48) sekundaarista tapausta tartunnan saanutta kohti; Tianjinissa se oli 1,87 (1,65, 2,09) sekundaarista tapausta tartunnan saanutta kohti. Päätelmät: Arvioidut sarjavälit ovat lyhyempiä kuin itämisaika sekä Singaporessa että Tianjinissa, mikä viittaa siihen, että tartuntaa tapahtuu ennen oireiden ilmaantumista. Lyhyemmät sarjatautivälijaksot johtavat pienempiin R0-arvioihin, mikä viittaa siihen, että puolet kaikista sekundaaritartunnoista olisi estettävä leviämisen hillitsemiseksi.

**Tulos**

Siirtymävälin arviot viittaavat COVID-19:n leviämiseen ennen oireiden ilmaantumista.

**Esimerkki 1.1689**

Hengitystiepisaroiden ominaisuudet ovat avainasemassa määriteltäessä pisaroiden aiheuttamaa taudinaiheuttajan siirtymistä, mikä tarjoaa tieteellisen perustan pisaroiden aiheuttaman taudin leviämisen ehkäisyn ja torjuntatoimenpiteiden muotoilulle. Tutkimalla olemassa olevista asiakirjoista saatuja tietoja tässä asiakirjassa esitetään hengitysteiden pisaroiden ominaisuudet, kuten koko, pitoisuus, nopeus jne. Samalla käsitellään pisaroiden haihtumista, pisaroiden aiheuttamaa taudinaiheuttajien aktiivisuutta ja niiden leviämistä. Pisarakoolla ei ole merkittävää eroa ihmisen terveydentilan, sukupuolen ja iän kanssa. Terveiden ihmisten tuottamien pisaroiden koko on 0,1-10μm, potilaiden tuottamien pisaroiden koko on 0,05-10μm, ja potilaiden pisarakonsentraatio on suurempi. Yskittyjen pisaroiden pitoisuudet muuttuvat koon mukaan huippusäännölliseksi. Yskäpisaroiden nopeus on suurin, vaihteluväli 10-25 m/s, läpäisyetäisyys on yli 2 m.

**Tulos**

-NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). Vertaisarviointi ISHVAC-COBEE 2015 -tapahtuman järjestelytoimikunnan vastuulla ScienceDirect Documentary Research of Human Respiratory Droplet Characteristics (Ihmisen hengitystiepisaroiden ominaisuuksien dokumentaarinen tutkimus)

**Esimerkki 1.1690**

Tutkimme IFITM3-, TLR3- ja CD55-geenien yhden nukleotidin polymorfismien (SNP) ja influenssan kliinisten tulosten välisiä yhteyksiä kiinalaisilla. Monikeskustutkimus tehtiin 275 aikuiselle lintuinfluenssa- (H7N9) ja pandemiainfluenssatapaukselle (H1N1 pdm09 ). Isännän DNA uutettiin diagnostisista hengitystietutkimusnäytteistä; IFITM3 rs12252, TLR3 rs5743313, CD55 rs2564978 ja TLR4 rs4986790/4986791 kohdennettiin genotyypitystä varten (Sanger-sekvensointi). Ensisijainen analysoitu tulos oli kuolema. Tulokset. IFITM3- ja TLR3-SNP:t olivat Hardy-Weinbergin tasapainossa; niiden alleelifrekvenssit (IFITM3/C-alleeli 0,56, TLR3/C-alleeli 0,88) olivat vertailukelpoisia 1000 Genomes Han Chinese -aineiston kanssa. Löysimme homotsygoottisten IFITM3 CC- (54,5 % vs. 33,2 %; P = 0,02) ja TLR3 CC- (93,3 % vs. 76,9 %; P = 0,04) genotyyppien yliedustuksen kuolemaan johtaneissa tapauksissa. Resessiiviset geneettiset mallit osoittivat, että niillä oli merkittävä itsenäinen yhteys korkeampaan kuolemanriskiin (mukautettu riskisuhde [aHR] 2,78, 95 prosentin luottamusväli [CI] 1,29-6,02, ja aHR 4,85, 95 prosentin CI 1,11-21,06). Kumulatiivisia vaikutuksia havaittiin (aHR 3,53, 95 prosentin CI 1,64-7,59 riskigenotyyppiä kohti; aHR 9,99, 95 prosentin CI 1,27-78,59 molemmilla). Tulokset olivat yhdenmukaisia kunkin influenssan alatyypin ja muiden vakavuusindikaattorien osalta. CD55 TT -genotyyppi oli yhteydessä vakavuuteen. TLR4 ei ollut polymorfinen. Päätelmät. Isännän geneettiset tekijät voivat vaikuttaa lintuinfluenssa- ja pandemia-influenssainfektioiden kliinisiin tuloksiin. Tällaisilla havainnoilla on merkittäviä vaikutuksia tautitaakkaan ja potilaiden hoitoon riskiryhmissä.

**Tulos**

IFITM3-, TLR3- ja CD55-geenien SNP:t ja kumulatiiviset geneettiset riskit vakavien seurausten suhteen kiinalaisilla potilailla, joilla on H7N9/H1N1 pdm09-influenssaa

**Esimerkki 1.1691**

Dengueviruksen (DENV) patogeneesiä ei tunneta täysin. Endoteelisolut voivat toimia viruksen kohteena ja osallistua taudin patogeneesiin. Siksi DENV:n replikaatioon osallistuvien isäntäsolujen komponenttien tunnistaminen antaisi hyödyllistä tietoa DENV-infektion ymmärtämiseksi paremmin. Tässä tutkimuksessa havaittiin merkittävästi vähentynyt miR-223:n taso DENV2-infektoituneissa EAhy926-soluissa, ihmisen endoteelin kaltaisessa solulinjassa, kun taas miR-223:n yliekspressio esti DENV2:n replikaatiota. Lisäksi havaitsimme, että miR-223 kohdistui suoraan mikrotubuluksia stabiloivan proteiinin stathmin 1 (STMN1) sanansaattajan RNA:n (mRNA) 3 0 siirtymättömälle alueelle (3 0 UTR) ja vähensi siten sen mRNA- ja proteiinitasoja. MiR-223:n vähentäminen tai STMN1:n yliekspressio lisäsi DENV2:n replikaatiota, kun taas päinvastainen (lisääntynyt miR-223 tai vähentynyt STMN1) tukahdutti DENV2:n replikaatiota, mikä osoittaa, että miR-223 alentaa STMN1:n ilmentymistä kohdistamalla STMN1-geenin 3 0 UTR:ään estääkseen DENV2:n replikaatiota. Lopuksi osoitimme, että kaksi transkriptiotekijää, C/EBPa ja E2F1, osallistuvat miR-223-tasojen säätelyyn DENV2-infektion jälkeen EAhy926-soluissa. Yhteenlaskettuna tuloksemme viittaavat siihen, että miR-223 voi toimia uutena antiviraalisena tekijänä, mikä voi avata tien DENV-infektion rajoittamiseen.

**Tulos**

MiR-223 estää dengueviruksen replikaatiota säätelemällä negatiivisesti mikrotubulusta-destabiloivaa proteiinia STMN1 EAhy926-soluissa.

**Esimerkki 1.1692**

Yhteisöperäinen keuhkokuume on edelleen merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja, ja se diagnosoidaan usein väärin ja sitä hoidetaan epäasianmukaisesti. Vaikka sen voivat aiheuttaa monenlaiset mikro-organismit, tavallisia patogeenejä ovat pneumokokki, epätyypilliset mikrobit, kuten Mycoplasma pneumoniae ja Chlamydophila pneumoniae, Staphylococcus aureus ja tietyt gramnegatiiviset sauvat. Hoitopaikkaa koskeva päätös on ratkaisevan tärkeä hoitopaikan ja hoitotyypin sekä diagnostiikan laajuuden määrittämisessä. Mikrobilääkehoito olisi aloitettava mahdollisimman pian erityisesti sairaalahoitoa vaativissa tapauksissa, mutta yleensä lääkäri ei tiedä etiologisen taudinaiheuttajan henkilöllisyyttä millään varmuudella. Lääkärin valinnan helpottamiseksi on julkaistu useita kansallisia ohjeita. Alkuperäistä lääkettä (lääkkeitä) voidaan tarvittaessa muuttaa, jos taudinaiheuttaja ja sen mikrobilääkeherkkyysmalli selviävät. Lisähoidosta, kuten painelääkkeistä ja nesteenvaihdosta, on hyötyä, ja myös makrolidit näyttävät auttavan, todennäköisesti niiden immunomoduloivien vaikutusten vuoksi. Viimeaikaiset tiedot viittaavat myös steroidien merkitykseen.

**Tulos**

Yhteisössä saatu keuhkokuume: Yleiskatsaus

**Esimerkki 1.1693**

Tarttuva keuhkoputkentulehdus (IB) on yksi tärkeimmistä taloudellisesti merkittävistä siipikarjan taudeista, joita esiintyy maailmanlaajuisesti. Sen aiheuttaa tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV), ja se vaikuttaa sekä kalalintuihin että muihin kuin kalalintuihin. Sen taloudellisia vaikutuksia ovat munantuotannon väheneminen ja munien huono laatu munivilla kanoilla, kasvun hidastuminen, alhainen ruhopaino ja kuolleisuus broilereilla. Vaikka IBV vaikuttaa ensisijaisesti hengitysteihin, sillä on monenlaisia kudostrooppisia ominaisuuksia, mukaan lukien munuais- ja lisääntymisjärjestelmät. Siten taudin lopputulokseen voivat vaikuttaa kyseessä oleva elin tai kudos sekä tartuttavan viruksen patotyypit tai kanta. Tieto tietyllä alueella vallitsevien IBV-kantojen epidemiologiasta on siksi tärkeää valvonnan ja ennaltaehkäisyn ohjaamiseksi. Aiemmat diagnostiset menetelmät, kuten serologia ja viruksen eristäminen, ovat vähemmän herkkiä ja aikaa vieviä; nykyiset menetelmät, kuten käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-PCR), restriktiofragmenttipituuspolyymorfismi (RFLP) ja sekvensointi, tarjoavat erittäin herkkiä, nopeita ja tarkkoja diagnoosituloksia ja mahdollistavat siten uusien viruskantojen genotyypin määrittämisen mahdollisimman lyhyessä ajassa. Tässä katsauksessa käsitellään IBV-infektion patogeneesiin ja diagnostisiin menetelmiin liittyviä näkökohtia.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen patogeneesi ja diagnostiset lähestymistavat

**Esimerkki 1.1694**

Aldehydi-inhibiittori Z-Ala-Ala-Ala-Phe-CHO on syntetisoitu ja 13 C-NMR:n avulla osoitettu sen reagoivan alfa-kymotrypsiinin aktiivisen paikan seriinihydroksyyliryhmän kanssa muodostaen kaksi diastereomeerista puoliasetaalia. Molempien puoliasetaalien osalta oksyanionin muodostuminen tapahtuu pK a -arvolla ~7, mikä osoittaa, että kymotrypsiini alentaa oksyanionin pK a -arvoja bỹ 5,6 pK a -yksikköä ja vakauttaa molempien diastereoisomeerien oksyanionit ~32 kJ mol -1 :lla. Koska pH:lla on vain vähäinen vaikutus sitoutumiseen, voimme päätellä, että oksyanionin muodostumisella ei ole merkittävää vaikutusta aldehydi-inhibiittorin sitoutumiseen. Vertaamalla Z-Ala-Ala-Phe-CHO:n sitoutumista Z-Ala-Ala-Phe-H:n sitoutumiseen arvioimme, että aldehydiryhmä lisää sitoutumista~100-kertaisesti. pH:ssa 7,2 aktiivisen alueen seriinihydroksiryhmän efektiivinen molariteetti on ~6000, mikä on ~7× vähemmän tehokas kuin vastaavalla glyoksaali-inhibiittorilla. 1 H-NMR:n avulla olemme osoittaneet, että sekä 4 että 25 °C:n lämpötiloissa histidiinin pK a on ~7,3 vapaassa kymotrypsiinissä ja se nousee ~8:aan, kun Z-Ala-Ala-Phe-CHO on sitoutunut. Päättelemme, että oksyanionin muodostumisella on vain vähäinen merkitys histidiinin pK a:n nostamisessa ja että aldehydivedyn on korvattava suuremmalla ryhmällä, jotta histidiinin pK a N 10 nousee ja saadaan aikaan stereospesifinen tetraedristen välituotteiden muodostuminen. Tulokset osoittavat, että aktiivisen paikan histidiinin pK a:n suurta nousua ei tarvita, jotta aktiivisen paikan seriinihydroksyyliryhmän efektiivinen molariteetti olisi 6000.

**Tulos**

Hemiasetaalinen stabiloituminen kymotrypsiinin inhibiittorikompleksissa ja kymotrypsiinin katalyyttisen seriinijäännöksen hydroksyyliryhmän reaktiivisuus

**Esimerkki 1.1695**

Tässä tutkimuksessa analysoitiin, mitä seurauksia WHO:n tapausmäärittelystä poikkeamisella oli arvioitaessa potilaita, joilla epäiltiin vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) Alankomaissa vuonna 2003. Maaliskuun 17. päivän ja heinäkuun 7. päivän 2003 välisenä aikana käytettiin viittä erilaista tapausmääritelmää, koska herkkyyden ja spesifisyyden tasapainottamisessa oli ongelmia. SARSin arviointiin lähetettyjä potilaita analysoitiin kansanterveyden näkökulmasta. Yhdelläkään lähetetyistä potilaista ei ollut SARSia serologisten ja virologisten kriteerien perusteella. Kaikki 72 potilasta edellyttivät kuitenkin perusteellista arviointia ja arvioinnin tuloksista riippuen asianmukaisten ennaltaehkäisy- ja valvontatoimenpiteiden toteuttamista. Muuttuvat tapausmääritelmät aiheuttivat sekaannusta tapausten luokittelussa. Ilmoitettujen tapausten keskitetty arviointi, jonka suorittaa kliinistä ja kansanterveydellistä asiantuntemusta omaava ryhmä (epidemiologinen ja maantieteellinen riskinarviointi), on käytännöllinen ratkaisu, jolla voidaan puuttua tapausmäärittelyjen soveltamisessa ilmeneviin eroihin. Muiden kuin tautitapausten hoidosta aiheutuva taakka on tärkeä kysymys, kun julkisen terveydenhuollon resursseja jaetaan, ja se olisi otettava huomioon pikemminkin valmisteluvaiheessa kuin taudinpurkauksen aikana. Tämä ei koske ainoastaan SARSia vaan myös muita kansanterveysuhkia, kuten influenssapandemiaa tai bioterrorismia.

**Tulos**

Eri tapausmääritelmien käytön vaikutukset kansanterveyteen Alankomaissa maailmanlaajuisen SARS-epidemian aikana.

**Esimerkki 1.1696**

Rokotteet ovat olleet merkittävin yksittäinen edistysaskel kansanterveyden alalla, ja niillä on estetty miljoonien ihmisten sairastuvuus ja kuolleisuus vuosittain. Rokotteiden kehittämisessä on perinteisesti keskitytty koko organismia sisältäviin rokotteisiin, joko eläviin heikennettyihin tai inaktivoituihin rokotteisiin. Vaikka kokonaiset organismit ovatkin menestyksekkäitä monien eri tartuntatautien osalta, niiden tuottaminen on kallista, ne vaativat tartunnanaiheuttajan viljelyä ja voivat aiheuttaa rokotteeseen liittyviä tauteja isännissä. Teknologian kehittyessä ja haluttaessa kehittää turvallisia ja kustannustehokkaita rokotekandidaatteja alalla alettiin keskittyä kehittämään rekombinantisesti ilmentyviä antigeenejä, joita kutsutaan alayksikkörokotteiksi. Vaikka alayksikkörokotteet ovat siedettävämpiä, ne ovat yleensä vähemmän immunogeenisiä. Immunogeenisuutta on pyritty lisäämään lisäämällä adjuvantteja, joko immunostimuloivia molekyylejä tai antigeenin kuljetusjärjestelmää, joka lisää immuunivastetta rokotteille. Erittäin kiinnostava ala on ollut nanoteknologian soveltaminen rokotteiden kehittämiseen, mikä mahdollistaa antigeenien ilmentämisen hiukkasmaisessa jakelujärjestelmässä. Yksi jännittävimmistä esimerkeistä nanorokotteista ovat rationaalisesti suunnitellut proteiininanohiukkaset. Näissä nanohiukkasissa hyödynnetään joitakin rakennebiologian, biofysikaalisen kemian ja rokoteknologian perusperiaatteita suojaavien, turvallisten ja helposti valmistettavien rokotteiden kehittämiseksi. Rationaalisesti kehitetyt nanohiukkasrokotteet ovat yksi lupaavimmista rokotekehityksen tulevaisuuden ehdokkaista.

**Tulos**

Rokoteteknologiat: HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus

**Esimerkki 1.1697**

Ulkoryhmämenetelmää käytetään laajalti fylogeneettisten puiden juurtumiseen. Tarkka juurimerkintä riippuu kuitenkin suuresti siitä, onko käytettävissä asianmukainen outgroup. Vaihtoehtoinen juurrutusmenetelmä on keskipisteen juurrutus (MPR). Tässä tapauksessa juuri asetetaan kahden toisistaan eniten poikkeavan taksonomisen toimintayksikön keskikohtaan. Vaikka keskipisteen juurruttamisalgoritmia on käytetty laajalti, tämän menetelmän tehokkuutta oikean juuren löytämisessä ei ole vielä testattu. Tässä tutkimuksessa testasimme empiirisesti MPR:n onnistumisprosenttia ulkoryhmän juuren löytämisessä tietylle fylogeneettiselle puulle. Tämä tehtiin poistamalla ulkoryhmät 50 valitusta aineistosta 33 artikkelista ja juurruttamalla puut keskipistemenetelmällä. Pystyimme näin vertailemaan kunkin menetelmän avulla saadun juuren sijaintia. Aineistot jaettiin kolmeen luokkaan, joissa juurten johdonmukaisuus oli erilainen: aineistot, joissa oli yksi ulkoryhmätaksoni (MPR:n onnistumisprosentti 54 %), aineistot, joissa oli useita ulkoryhmätaksoneja, joiden juuren sijainti oli epäjohdonmukainen (onnistumisprosentti 82 %), ja aineistot, joissa oli useita ulkoryhmätaksoneja, joiden juuren sijainti oli johdonmukainen (onnistumisprosentti 94 %). Mielenkiintoista on, että MPR näyttää onnistuvan sitä paremmin, mitä johdonmukaisempi ulkoryhmän juuri on. Tämä on vahva osoitus siitä, että MPR-menetelmä on arvokas erityisesti tapauksissa, joissa asianmukaista ulkoryhmää ei ole saatavilla.

**Tulos**

Keskipisteen juurruttamismenetelmän empiirinen testi

**Esimerkki 1.1698**

Ebolavirus (EBOV) aiheuttaa ihmisissä vakavia verenvuotokuumeen taudinpurkauksia. Vaikka viruksen ja isännän väliset vuorovaikutukset ovat lupaavia kohteita viruslääkkeille, EBOV:n vuorovaikutuksesta solujen ja isäntätekijöiden kanssa on vain vähän tietoa. Suoritimme äskettäin genomin laajuisen siRNA-seulan, jossa tunnistimme ydin-RNA:n vientitekijän 1 (NXF1) tärkeäksi isäntätekijäksi EBOV:n elinkaaren kannalta. NXF1 on tärkeä komponentti ydinmRNA:n vientireitillä, jota monet virukset, joiden elinkaareen kuuluu ydinvaiheita, käyttävät. NXF1:n rooli sytoplasmisissa inkluusiokappaleissa lisääntyvän EBOV-viruksen elinkaaressa on kuitenkin edelleen tuntematon. Ymmärtääksemme paremmin NXF1:n roolia EBOV:n elinkaaressa suoritimme yhteisimmunoprecipitaatio- ja kaksoisimmunofluoresenssimääritysten yhdistelmän NXF1:n vuorovaikutusten luonnehtimiseksi virusproteiinien ja -RNA:n kanssa. Lisäksi analysoimme NXF1:n roolia viruksen elinkaaren yksittäisissä vaiheissa käyttämällä siRNA-välitteistä NXF1:n tyrmäystä yhdessä toiminnallisten testien kanssa. Tämän lähestymistavan avulla tunnistimme EBOV:n nukleoproteiinin (NP) NXF1:n viruksen vuorovaikutuskumppaniksi. Lisätutkimukset osoittivat, että NP on vuorovaikutuksessa NXF1:n RNA:ta sitovan domeenin kanssa ja kilpailee RNA:n kanssa tästä vuorovaikutuksesta. Ko-lokalisaatiotutkimukset osoittivat, että RNA:n sitoutumisvajaus, mutta ei villityyppinen NXF1, kertyy NP:stä peräisin oleviin inkluusiokappaleisiin, ja knockdown-kokeet osoittivat, että NXF1 on välttämätön virusproteiinin ilmentymiselle, mutta ei viruksen RNA-synteesille. Tuloksemme osoittivat, että NXF1 on vuorovaikutuksessa viruksen mRNA:iden mutta ei viruksen genomisten RNA:iden kanssa. Näiden tulosten perusteella ehdotamme mallia, jossa NXF1 rekrytoituu inkluusiokappaleisiin edistämään viruksen mRNA:NXF1-kompleksien vientiä näistä paikoista. Tämä olisi NXF1:n uusi tehtävä sytoplasmisesti replikoituvien virusten elinkaaressa, ja se voi tarjota perustan uusille terapeuttisille lähestymistavoille EBOV:tä ja mahdollisesti muita uusia viruksia vastaan.

**Tulos**

Ebola-viruksen nukleoproteiini rekrytoi ydin-RNA:n vientitekijän NXF1:n inkluusiokappaleisiin helpottamaan virusproteiinin ilmentymistä.

**Esimerkki 1.1699**

Naudan seerumin albumiinin, ␣-laktalbumiinin, ␤-laktoglobuliinin ja kanan lysotsyymin kemiallinen muuntaminen 3-hydroksityyppiftaalihappoanhydridillä (3-HP) tuotti yhdisteitä, joilla oli in vitro viruksen vastaista aktiivisuutta verrattuna natiiviin muokkaamattomaan proteiiniin. Kolmesta testatusta päällystetystä viruksesta, ihmisen herpes simplex -virus tyyppi 1 (HSV-1), naudan parainfluenssavirus tyyppi 3 ja sian hengitystiekoronavirus, ainoastaan HSV-1 osoittautui herkäksi 3-HP-proteiineille. Kaikilla kemiallisesti muunnetuilla proteiineilla oli antiviraalista aktiivisuutta HSV-1:tä vastaan, kun niitä tutkittiin ennen infektiota, infektion aikana tai sen jälkeen. HSV-1:n eston aikaansaamiseksi tarvittiin kuitenkin huomattavasti suurempia pitoisuuksia modifioituja proteiineja, jos ne olivat läsnä ennen infektiota, kuin infektion aikana tai sen jälkeen. Tuloksemme viittaavat siihen, että HSV-1-infektion estoon liittyy useita mekanismeja. Albumiinin, ␣-laktalbumiinin, ␤-laktoglobuliinin ja lysotsyymin proteolyyttinen pilkkominen trypsiinillä, kymotrypsiinillä ja pepsiinillä tuotti useita peptidifragmentteja, joilla oli antiherpeettistä aktiivisuutta. Näiden peptidifragmenttien kemiallinen modifiointi 3-HP:llä tuotti peptidejä, joilla oli antiviraalista aktiivisuutta, mutta siihen liittyi lähes aina sytotoksinen vaikutus Vero-soluihin. Kaiken kaikkiaan tuloksemme viittaavat siihen, että joidenkin luonnontuotteiden kohdennetulla kemiallisella modifioinnilla voitaisiin saada aikaan HSV-1-infektiota vastaan tehokkaita yhdisteitä.

**Tulos**

Luonnossa esiintyvien proteiinien ja niiden peptidifragmenttien antiviraalinen aktiivisuus kemiallisten muutosten jälkeen.

**Esimerkki 1.1700**

Clavibacter on maatalouden kannalta tärkeä suku, johon kuuluu yksi laji, Clavibacter michiganensis, ja useita alalajeja, mukaan luettuna C. michiganensis subsp. nebraskensis, joka aiheuttaa maissin Goss's wilt/blight -kasvintuhoa ja aiheuttaa suuria satotappioita - se on mainittu viiden merkittävimmän maissitaudin joukossa Yhdysvalloissa. Tutkimuksemme tavoitteena oli kehittää vankka ja nopea multipleksi TaqMan-reaaliaikainen PCR (qPCR), jolla voidaan havaita C. michiganensis yleensä ja C. michiganensis subsp. nebraskensis entistä luotettavammin ja tarkemmin lisäämällä ei-komplementaarisia AT-sekvenssejä etu- ja käänteisalukkeiden 5' päähän. Vertailevia genomianalyysejä tehtiin ainutlaatuisten ja konservoituneiden geenialueiden tunnistamiseksi alukkeiden ja koettimien suunnittelua varten. Ainutlaatuiset genomialueet, ABC-transporterin ATP:tä sitova proteiini CDS/ABC-transporterin permeaasi ja MFS-transporteri, määritettiin C. michiganensiksen ja C. m. subsp. nebraskensiksen spesifistä tunnistamista varten. AT-rikkaat sekvenssit alukkeiden 5'-asemassa paransivat reaktiotehokkuutta ja herkkyyttä nopeassa qPCR-syklissä; kehitetyn määrityksen luotettavuus, tarkkuus ja korkea tehokkuus vahvistettiin testaamalla 59 kannalla inklusiivisuus- ja eksklusiivisuuspaneeleista - vääriä positiivisia tai negatiivisia tuloksia ei havaittu. Määritykset validoitiin myös luonnollisesti ja keinotekoisesti tartunnan saaneiden maissikasvinäytteiden avulla; kaikissa näytteissä havaittiin C. michiganensis ja C. m. subsp. nebraskensis 100 prosentin tarkkuudella. Määrityksessä, jossa käytettiin 5' AT-rikkaita sekvenssejä, havaittiin jopa 10 ja 100 fg C. michiganensis- ja C. michiganensis subsp. nebraskensis -genomin kohteita. Haittavaikutusta ei havaittu, kun herkkyysmäärityksiin lisättiin isännän genomista DNA:ta. Runsaasti 5' AT-jaksoja sisältävien sekvenssien lisääminen lisäsi qPCR-reaktiotehokkuutta 0,82:sta (M = -3,83) ja 0,91:stä (M = -3,54) 1,04:ään (optimaalinen kaltevuusarvo; M = -3,23) sekä C. michiganensis- että C. michiganensis subsp. nebraskensis -geenin osalta; C. michiganensis -alkuaineilla saatiin myös 10-kertainen herkkyys. Tässä ehdotettua menetelmää voidaan käyttää reaktiotehokkuuden optimoimiseen ja diagnostisten protokollien yhdenmukaistamiseen, joilla on runsaasti sovelluksia rutiinidiagnostiikassa, bioturvallisuudessa ja mikrobiologisessa rikostutkimuksessa. Δ G-arvo (kcal/mol) juonessa laskettu mFold-verkkopalvelimella; d oligojen itsekomplementaarisuus- ja 3' itsekomplementaarisuuspisteet (Any ja 3') laskettu käyttäen Primer3 Plus -ohjelmaa. e oligojen Query Cover ja Identity (%) laskettu Blastn-ohjelmalla; merkittävää samankaltaisuutta ei havaittu yhdelläkään FLAP-alkuaineella. Suurimman todennäköisyyden puun rakentamiseen käytettiin General Time Reversible with gamma distribution -mallia (GTR + G). C. michiganensiksen eri alalajit ryhmiteltiin kolmeen pääklusteriin. C. m. subsp. tessellarius ryhmiteltiin erillisesti yhteen klusteriin. Sen sijaan loput kahdeksan alalajia sijoitettiin kahteen kladiin. Ensimmäiseen klusteriin ryhmiteltiin C. m. subsp. nebraskensis, C. m. subsp. insidiosus, C. m. subsp. capsici, C. m. subsp. phaseoli ja C. m. subsp. chiloensis. Mielenkiintoista oli, että C. m. subsp. nebraskensis -lajin isolaatit sijoitettiin . CC-BY 4.0 International -lisenssi on saatavissa seuraavalla

**Tulos**

Ei-komplementaaristen 5' AT-rikkaiden sekvenssien synergiavaikutus moninkertaisen TaqMan-reaaliaikaisen PCR:n kehittämiseen Clavibacter michiganensis ja C. michiganensis subsp. nebraskensis -bakteerien spesifistä ja vankkaa havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.1701**

RNA-virusten koodaamat RNA-riippuvaiset RNA-polymeraasit (RNA-dependent RNA polymerases, RdRP) ovat ainutlaatuinen nukleiinihappopolymeraasien luokka. Kukin viruksen RdRP sisältää 500-600 jäännösjäännettä sisältävän katalyyttisen moduulin, jonka kämmen-, sormi- ja peukalodomeenit muodostavat ihmisen oikean käden arkkitehtuurin. RdRP:n kämmen- ja sormidomeeneissa sijaitsee seitsemän polymeraasin katalyyttistä motiivia, jotka ovat RdRP:n konservoituneimpia osia ja jotka ovat vastuussa katalyysin RNA-spesifisyydestä. Toiminnallisia alueita esiintyy usein sulautuneena RdRP:n katalyyttiseen moduuliin, mikä johtaa RdRP:n globaalin rakenteen ja säätelymekanismin suureen monimuotoisuuteen. Tässä katsauksessa kartoitimme kaikki 46 RdRP-sekvenssillä saatavilla olevat positiivisen säikeen RNA-virusten virusperheet, jotka on lueteltu kansainvälisen virustaksonomian komitean (ICTV) 2018b-kokoelmassa, ja valitsimme edustajiksi yhteensä 49 RdRP:tä. Paikantamalla tunnusmerkkijäännöksiä RdRP:n katalyyttisissä motiiveissa ja viittaamalla kirjallisuudessa oleviin rakenteellisiin ja toiminnallisiin tietoihin pystyimme arvioimaan katalyyttisen moduulin N- ja C-terminaaliset rajat näissä RdRP:ssä, jotka puolestaan toimivat vertailupisteinä katalyyttisen moduulin ulkopuolisten toiminnallisten lisäalueiden ennustamisessa. Mielenkiintoista on, että suurella määrällä virusperheitä voi olla RdRP:n N-terminaaliin fuusioituneita lisäalueita, kun taas vain harvoilla niistä on tällaisia alueita RdRP:n C-terminaalipuolella. Nykyinen tietämys näistä lisäalueista joko kolmiulotteisen (3D) rakenteen tai toiminnan osalta on varsin rajallista. Niistä viidestä RdRP-rakenteesta saatavilla olevasta positiivisjuosteisten RNA-virusten virussukupuolesta vain Flaviviridae-sukupuolesta on 3D-rakennetietoa tällaisista alueista. Näin ollen tulevat pyrkimykset ratkaista näitä alueita sisältävät täyspitkät RdRP-rakenteet ja eritellä niiden toiminnallinen osuus ovat välttämättömiä, jotta voidaan parantaa yleistä ymmärrystä RdRP-proteiineista evolutiivisesti integroituneena ryhmänä, ja tässä tekemämme analyysit voivat toimia ohjenuorana edustavien RdRP-järjestelmien valinnassa näissä tutkimuksissa.

**Tulos**

Positiivisjuosteisten RNA-virusten RNA-riippuvaisten RNA-polymeraasien rakenne-toiminta-erilaisuustutkimus.

**Esimerkki 1.1702**

Kontaktiverkot ovat käteviä malleja epidemioiden tutkimiseen, sillä solmut edustavat mahdollisia isäntiä ja linkit tartuntareittejä. Epidemiasimulaatioiden tulokset verkostoissa riippuvat sekä taustalla olevasta epidemiamallista että verkostojen rakenteellisista ominaisuuksista, joten sama taudinaiheuttaja voi aiheuttaa erilaista epidemian dynamiikkaa eri verkostoissa. Tässä kysymme, onko olemassa yleisiä ominaisuuksia, jotka tekevät kontaktiverkostosta itsessään alttiin epidemioille (eli riippumatta epidemiologisista parametreista). Suorittamalla simulaatioita suurella joukolla mallinnettuja verkkoja osoitamme, että kun otetaan huomioon laaja valikoima verkkotopologioita, erityisten verkko-ominaisuuksien vaikutus epidemian laajuuteen on voimakkaampi kuin patogeenin perusominaisuuksien, kuten tartuntanopeuden, tartunnan keston ja immunisaatiokyvyn, vaikutus. Keskittymällä laajaan joukkoon samantyyppisiä todellisia verkkoja (peltomyyrien (Microtus agrestis) väliset potentiaaliset kontaktit) osoitimme, miten verkoston rakennetta voidaan käyttää arvioimaan tarkasti verkostojen suhteellista, luontaista haavoittuvuutta tietylle taudinaiheuttajalle myös silloin, kun verkostojen topologinen vaihtelevuus on vähäistä. Näillä tuloksilla on syvällisiä vaikutuksia siihen, miten estämme tautiepidemioita; monissa todellisissa tilanteissa isäntäkontaktiverkkojen topologiaa voidaan kuvata ja käyttää päättelemään niiden sisäistä haavoittuvuutta. Tällainen lähestymistapa voi parantaa valmiutta ja antaa tietoa ennaltaehkäisevistä toimenpiteistä sellaisia uusia tauteja vastaan, joista on saatavilla vain vähän epidemiologista tietoa, ja mahdollistaa ensisijaisten kohteiden tunnistamisen ennen epidemiatapahtumaa.

**Tulos**

Verkkojen luontainen haavoittuvuus epidemioille.

**Esimerkki 1.1703**

Hengitystievirusinfektio (RVI) lasten kiinteän elinsiirron (SOT) saaneilla on merkittävä riski; RVI:n epidemiologia ja vaikutukset lasten SOT:n jälkeen nykyisten molekyylidiagnostisten testien aikakaudella ovat kuitenkin epäselviä. Menetelmät. Yhdeksästä yhdysvaltalaisesta lasten elinsiirtokeskuksesta koottiin retrospektiivinen havainnointikohortti lasten SOT-vastaanottajista (tammikuu 2010-kesäkuu 2013). Potilastiedot tarkistettiin RVI-tapahtumien osalta, jotka liittyivät sairaalahoitoon 1 vuoden kuluessa elinsiirrosta. RVI-diagnoosi edellytti hengitystieoireita ja viruksen (eli ihmisen rinovirus/enterovirus, ihmisen metapneumovirus, influenssavirus, parainfluenssavirus, koronavirus ja/tai hengitystieinfektiovirus) toteamista. RVI:n ilmaantuvuus laskettiin, ja SOT-perustekijöiden yhteys myöhempiin keuhkokomplikaatioihin ja kuolemaan arvioitiin. Tulokset. 1096:sta pediatrisesta SOT-vastaanottajasta (448 maksan, 289 munuaisen, 251 sydämen, 66 keuhkon, 42 suolen/multiviskeraalisen) 159:lle (14,5 %) kehittyi RVI, johon liittyi sairaalahoitoa 12 kuukauden kuluessa elinsiirrosta. RVI:tä esiintyi eniten suolisto-/vatsaperäisen multiviskeraalisen (38 %), rintakehä- (sydän/keuhko) (18,6 %) ja maksansiirron (15,6 %) saaneilla ja vähemmän munuaissiirron saaneilla (5,5 %). RVI oli yhteydessä nuorempaan mediaani-ikään elinsiirtohetkellä (1,72 vs. 7,89 vuotta; P < .001) ja maksa- tai munuaissiirron saaneisiin, jotka olivat saaneet elinsiirteen kuolleelta luovuttajalta verrattuna elävältä luovuttajalta saatuun siirteeseen (P = .01). RVI:n puhkeamista seuraavien 3 kuukauden aikana tapahtuneen kuolemantapauksen kokonaiskuolleisuus oli 4 % ja kuolleisuus 0 %. Monimuuttujaiset logistiset regressiomallit osoittivat, että ikä oli itsenäisesti yhteydessä lisääntyneeseen keuhkokomplikaatioriskiin (kertoimen suhde 1,24 [95 %:n luottamusväli 1,02-1,51]) ja että suolisto-/multiviskeraalisen elinsiirteen saaminen oli yhteydessä lisääntyneeseen kokonaiskuoleman riskiin (kertoimen suhde 24,54 [95 %:n luottamusväli 1,69-327,96]). Päätelmät. Tässä tutkimuksessa sairaalaan liittyvä RVI oli yleinen lasten SOT:n jälkeisen ensimmäisen vuoden aikana, ja se liittyi nuorempaan elinsiirtoikään. RVI:n jälkeinen kokonaiskuolema oli harvinainen, eikä lopullisesti johtuvaa kuolemantapausta esiintynyt.

**Tulos**

Monikeskuksinen konsortio, jonka tarkoituksena on määritellä sellaisten lasten kiinteän elimen elinsiirron saaneiden potilaiden epidemiologia ja tulokset, joilla on sairaalahengitystievirusinfektio.

**Esimerkki 1.1704**

Taustaa: Molekulaariseen polymeraasiketjureaktioon (PCR) perustuvia testejä käytetään yhä useammin virusten aiheuttamien hengitystieinfektioiden diagnosointiin ja epidemiologisiin tutkimuksiin. Molekyylimäärityksiä on yleensä arvioitu vertaamalla niitä perinteisiin suoriin fluoresoiviin vasta-aineisiin (DFA) tai virusviljelytekniikoihin, ja vain vähän on julkaistu suoria vertailuja molekyylimenetelmien välillä tai laitosten välillä. Pyrimme vertailemaan kahta molekulaarista hengitystievirusdiagnostiikkamenetelmää kahden kokeneen hengitystievirustutkimuslaboratorion välillä. Menetelmät: Testasimme 225 hengitystiesairaudesta kärsivältä imeväisikäiseltä saadut nenä- ja nielun pyyhkäisynäytteet 11 yleisen hengitystieviruksen varalta käyttäen sekä multiplex-määritystä (Respiratory MultiCode-PLx Assay [RMA]) että yksittäistä reaaliaikaista RT-PCR:ää (RT-rtPCR). Tulokset: Molemmilla määrityksillä havaittiin viruksia yli 70 prosentissa näytteistä, mutta näytteiden välillä oli eroja. RMA-määrityksessä havaittiin huomattavasti enemmän ihmisen metapneumovirusta (HMPV) ja hengitysteiden synktiovirusta (RSV), kun taas RT-rtPCR-määrityksessä havaittiin huomattavasti enemmän influenssa A:ta. Arvelimme, että alukkeiden erot selittivät nämä eroavaisuudet, ja suunnittelimme uudelleen alukkeet ja koettimet influenssa A:ta varten RMA-määrityksessä ja HMPV:tä ja RSV:tä varten RT-rtPCR-määrityksessä. Tämän jälkeen testit toistettiin ja niitä verrattiin uudelleen. Uudet alukkeet paransivat HMPV:n ja RSV:n havaitsemista RT-rtPCR-määrityksessä, mutta RMA-määritys pysyi samanlaisena influenssan havaitsemisessa. Koska kultaista standardia ei ole, kliinisten ja tutkimuslaboratorioiden olisi korreloitava molekyylimääritysten tuloksia säännöllisesti muiden PCR-pohjaisten määritysten, muiden laboratorioiden ja tavanomaisten virologisten menetelmien kanssa johdonmukaisuuden ja tarkkuuden varmistamiseksi.

**Tulos**

Hengitystievirusten havaitsemisessa käytettävien kahden molekyylimenetelmän vertailu todellisessa elämässä

**Esimerkki 1.1705**

Taustaa: Eri mikrobipatogeeniluokkien vaikutus kuolleisuuteen vakavassa yhteisperäisessä keuhkokuumeessa ei ole hyvin selvitetty. Aiemmissa tutkimuksissa on havaittu huomattavaa vaihtelua virus-, bakteeri- ja sekainfektioiden esiintyvyydessä, ja niiden riskiyhteydet kuolleisuuteen ovat ristiriitaisia. Tarkoituksenamme oli määrittää mikrobiologisten etiologioiden riskiyhteys sairaalakuolleisuuteen vakavassa CAP:ssä käyttämällä molekyylitestejä sisältävää diagnoosistrategiaa. Ensisijainen hypoteesimme oli, että hengitystievirukset olivat tärkeitä aiheuttajia vaikeassa CAP:ssa ja että ne liittyivät lisääntyneeseen kuolleisuuteen, kun niitä esiintyi yhdessä bakteeripatogeenien kanssa virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektioissa. Menetelmät: Retrospektiivinen kohorttitutkimus tammikuusta 2014 heinäkuuhun 2015 tehtiin tertiäärisairaalan lääketieteellisessä tehohoitoyksikössä Itä-Singaporessa, jossa on trooppinen ilmasto. Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki potilaat, joilla oli diagnosoitu vakava yhteisperäinen keuhkokuume. Tulokset: Tutkimukseen osallistui yhteensä 117 potilasta. Mikrobipatogeenit tunnistettiin 84 (71,8 %) potilaalla. Virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektioita esiintyi 18 potilaalla (15,4 %). Erillisiä virusinfektioita esiintyi 32 potilaalla (27,4 %); erillisiä bakteeri-infektioita havaittiin 34 potilaalla (29,1 %). Sairaalakuolleisuutta esiintyi 16 potilaalla (13,7 %). Yleisin eristetty bakteeri oli Streptococcus pneumoniae ja yleisin eristetty virus oli influenssa A. Univariaatti- ja monimuuttujainen logistinen regressio osoitti, että seerumin prokalsitoniini, APACHE II:n vaikeusaste ja sekamuotoinen virus-bakteeri-infektio olivat yhteydessä suurentuneeseen sairaalakuolleisuuden riskiin. Sekamuotoiset virus-bakteeri-infektiot liittyivät sairaalakuolleisuuden korjattuun kertoimen 13,99 (95 % CI 1,30-151,05, p = 0,03) kertoimiin. Päätelmät: Hengitystievirukset ovat yleisiä organismeja, joita eristetään vakavassa yhteisperäisessä keuhkokuumeessa. Virus-bakteeri-sekainfektioihin voi liittyä kohonnut kuolleisuusriski.

**Tulos**

Mikrobiologisen etiologian vaikutus kuolleisuuteen vakavassa yhteisperäisessä keuhkokuumeessa.

**Esimerkki 1.1706**

Virusinfektioille altistumisen ja immuunivasteiden kattava kuvaaminen on ratkaisevan tärkeää, jotta ihmisten terveyttä ja sairauksia voidaan ymmärtää paremmin. Kuvasimme aiemmin VirScan-järjestelmän, joka on fage-display-pohjainen teknologia, jolla profiloidaan vasta-aineiden sitoutumista kattavaan peptidikirjastoon, joka on suunniteltu edustamaan ihmisen viromia. Aiemmassa VirScan-analyysimenetelmässä ei otettu täysin huomioon virusten epäsuhtaista edustusta kirjastossa eikä vasta-aineiden ristireaktiivisuutta samankaltaisten virusten yhteisten sekvenssien välillä. Tässä esitellään "AntiViral Antibody Response Deconvolution Algorithm" ("AVARDA"), joka on monimoduulinen ohjelmistopaketti VirScan-tietokokonaisuuksien analysointiin. AVARDA tarjoaa todennäköisyyteen perustuvan arvioinnin tartunnasta lajitason tarkkuudella tarkastelemalla kaikkien kirjaston peptidien kohdistamista toisiinsa ja kaikkiin ihmisviruksiin. Käytimme AVARDAa analysoidaksemme VirScan-dataa kohortista enkefaliittipotilaita, joilla oli joko tunnettu virusinfektio tai diagnosoimaton etiologia. Vertailemalla akuutteja ja toipilasvaiheen seerumeita AVARDA vahvisti tai havaitsi vasta-ainevasteet ihmisen herpesviruksille 1, 3, 4, 5 ja 6, mikä paransi virusenkefaliitin diagnosointiastetta tässä kohortissa 62,5 prosentilla. Arvioimme lisäksi AVARDAn hyödyllisyyttä epidemiologisessa tutkimuksessa ja osoitimme sen kyvyn määrittää infektiot, jotka on saatu lapsella, jota seurattiin prospektiivisesti lapsesta lähtien. Pohdimme tapoja, joilla AVARDAn käsitteellistä kehystä voidaan kehittää edelleen tulevaisuudessa, ja kuvaamme, miten sen analyysejä voidaan laajentaa virusinfektioita koskevien tutkimusten ulkopuolelle. Yhdessä VirScanin ja muiden yleispatogeenisten serologisten tekniikoiden kanssa AVARDA on todennäköisesti laajasti hyödynnettävissä tartuntatautien epidemiologiassa ja diagnostiikassa. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Virooman laajuisen viruslääkkeiden vasta-aineprofiilin tietojen dekonvoluutioiminen

**Esimerkki 1.1707**

Korkean suorituskyvyn nestekromatografiaa ja korkean suorituskyvyn nestekromatografiaa/elektrosuihkuionisaatio-massaspektrometriaa käytettiin tutkimaan N-terminaalisen asetylaation vaikutusta ja asetyloidun enkefaliineja inhiboivan vaikutuksen aminopeptidaasi M:n (EC 3.4.11.2) katalysoiman metioniini- (Met-enk) ja leusiinienkefaliineja (Leu-enk) hydrolyysin vaikutukseen. Asetylointi lisää merkittävästi näiden kahden peptidin proteolyyttistä stabiilisuutta. 30 minuutin reaktion jälkeen Ͻ10 % molemmista asetyloituneista enkefaliineista oli hydrolysoitunut. Kahdeksan tunnin inkubaatiossa hydrolysoitui enintään 54 % asetyloitua (Ac)-Met-enkiä ja 38 % Ac-Leu-enkiä. Ac-Met-enk:n hajoamisen V max ja K m [infi] olivat vastaavasti 1,4 nmol/min/50 ng ja 2,2 mM. Vastaavat arvot Ac-Leu-enk-reaktiolle olivat 0,5 nmol/min/50 ng ja 0,9 mM. Myös aminopeptidaasi M:n aktiivisuus Met-enkillä voidaan inhiboida Ac-Met-enkillä, joka toimii sekatyyppisenä inhibiittorina, jonka inhibitiovakio (K i ) on 1 ϫ 10 Ϫ3 M.

**Tulos**

N-terminaalisen asetylaation vaikutus ja asetyloitujen enkefaliinien estoaktiivisuus enkefaliinien aminopeptidaasi M-katalysoituun hydrolyysiin૾

**Esimerkki 1.1708**

【摘要】 背景与目的 自身抗体作为新的肿瘤标志物在肺癌的早期诊断和预后评价中可能发挥重要作用，本 研究利用多肽芯片检测非小细胞肺癌患者血清中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的自身抗 体，并筛选自身抗体识别的抗原表位。方法 使用Intavis公司ASPSL多肽芯片合成仪合成EGFR多肽芯片，利用多肽芯 片检测非小细胞肺癌患者血清中EGFR自身抗体，并筛选自身抗体识别的抗原表位。结果 使用EGFR多肽芯片检测 了20例非小细胞肺癌患者，结果有6例阳性，阳性率为30%，在该6例阳性患者中发现了9个高频位点，并且有8个高 频位点集中在EGFR胞外段的第III和第IV结构域。结论 本研究为我们进一步研究EGFR和EGFR自身抗体的功能提供 了新的线索。 【关键词】 肺肿瘤；EGFR；多肽芯片；自身抗体 【中图分类号】 R734.2 【Abstract】 Tausta ja tavoite Autovasta-aineilla uusina kasvainmerkkiaineina voi olla tärkeä rooli keuhkosyövän varhaisdiagnostiikassa ja ennusteen arvioinnissa. Tässä tutkimuksessa havaitsemme epidermisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) autovasta-aineet käyttämällä peptidiryhmää ja seulomme epitoopit, jotka EGFR-autovasta-aineet tunnistavat. Menetelmät EGFR-proteiinin solunulkoisen domeenin kattava peptidiryhmä syntetisoitiin Intavis-yhtiön valmistamalla syntetisaattorilla (ASPSL). EGFR-autovasta-aineet havaittiin ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden seerumissa peptidiryhmää käyttäen. Tulokset Kuudella 20 potilaasta todettiin EGFR-autovasta-aineita. Positiivisten vasta-aineiden osuus oli 30 prosenttia. Kuudesta positiivisesta potilaasta löytyi yhdeksän korkean frekvenssin pistettä, ja kahdeksan korkean frekvenssin pistettä klusteroitui III- ja IV-alueille. Johtopäätökset Nämä tulokset tarjoavat uusia vihjeitä EGFR:n ja EGFR-autovasta-aineiden jatkotutkimuksia varten.

**Tulos**

应用多肽芯片研究非小细胞肺癌患者血清中 的EGFR自身抗体 李元 岳文涛 王玥 张丽娜 顾勐 许绍发 EGFR-autovasta-aineiden havaitseminen NSCLC-potilaiden seerumissa peptidirakenteella.

**Esimerkki 1.1709**

Denguetaudin esiintyvyys on lisääntymässä Guangdongissa, Kiinassa, ja tähän mennessä suurin taudinpurkaus oli vuonna 2014. Tarvitaan laajaa tietoisuutta dengueviruksen (DENV) epidemiologisista ja molekyylipiirteistä. Vuonna 2014 eristimme viruksen potilaista ja sekvensoimme sen genomin. Guangdongista ja muista vuodesta 2005 lähtien seulotuista maista eristettyjen DENV:n sekvenssejä tutkittiin molekyylievoluutiotietokantojen luomiseksi yhdessä epidemiologisten tietojen kanssa sen epidemiologisten, fylogeneettisten ja molekyyliominaisuuksien tutkimiseksi. Denguepidemian esiintymisen taustalla oleviin syihin kuuluivat viruksen maahantuonti ja paikallistaminen. Kotimaisten tapausten määrä ylitti huomattavasti tuontitapausten määrän. Denguevirus 1 on tärkein serotyyppi, ja se aiheutti pitkäaikaisen epidemian paikallisesti. Vuodesta 2005 lähtien käytettävissä olleiden tietojen perusteella DENV1 jaettiin kolmeen genotyyppiin (I, IV ja V). Vuonna 2014 havaittiin vain genotyypit I ja V. Vuonna 2014 ilmeni kahden vuoden hiljaiselon jälkeen epidemia, johon osallistui DENV1-genotyypin V vanhoja linjoja. Genotyyppiä oli aiemmin havaittu vuosina 2009-2011. Genotyyppi I, joka aiheutti viimeaikaisia epidemioita, osoitti uusien linjojen jatkuvan, ja molekyylikehitys vuodesta 2005 lähtien oli ennustettavissa neljän linjan välillä. Guangdongista eristetty DENV oli läheistä sukua naapurimaissa laajamittaisia epidemioita aiheuttaneille viruksille, mikä viittaa mahdollisuuteen, että se on tuotu näistä maista. Paikallista hyttysten levittämää DENV:tä koskevien riittävien epidemiologisten tietojen ja todisteiden puute korostaa molekyylievoluution piirteiden tutkimisen ja vakiintuneen fylogeneettisen puun luomisen tärkeyttä dengue-taudin ehkäisemiseksi ja torjumiseksi Guangdongissa.

**Tulos**

Guangdongissa vuonna 2014 havaitun Dengue-1-viruksen epidemiologinen ja evolutiivinen analyysi: Vanhojen linjojen kierrättäminen ja uusien muodostaminen.

**Esimerkki 1.1710**

Taustaa. Viruksen aiheuttamat alempien hengitysteiden sairaudet aiheuttavat usein aikuisten sairaalahoitoa, ja ne liittyvät antibioottien liikakäyttöön. Eurooppalaisten tutkimusten mukaan seerumin prokalsitoniinitasoa (PCT) voidaan käyttää antibioottihoidon ohjaamiseen. Toteutimme kokeen, jossa arvioitiin PCT-algoritmien ja virustestauksen käytön toteutettavuutta antibioottien käytön ohjaamisessa yhdysvaltalaisessa sairaalassa. Menetelmät. Kolmesataa potilasta, jotka joutuivat sairaalahoitoon ei-pneumonisen LRTI:n vuoksi lokakuun 2013 ja huhtikuun 2014 välisenä aikana, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan tavanomaista hoitoa tai PCT:n avulla ohjattua hoitoa ja viruksen PCR-testausta. Ensisijainen tulos oli antibioottialtistus, ja turvallisuutta arvioitiin 1 ja 3 kuukauden kuluttua. Tulokset. Interventioryhmän 151 potilaasta virukset tunnistettiin 42 prosentilla (63), ja 83 prosentilla (126) PCT-arvot olivat <0,25 µg/ml. Antibioottien käytössä tai haittatapahtumissa ei ollut merkittäviä eroja interventiopotilaiden ja ei-interventioryhmän potilaiden välillä. Alaryhmäanalyysit osoittivat, että vähemmän henkilöitä, joilla oli positiivinen virustestitulos ja matalat PCT-arvot ja jotka kotiutettiin antibiootteja saaneina (20 % vs. 45 %; P = 0,002), ja että antibioottien kesto oli lyhyempi algoritmia noudattavien interventiopotilaiden keskuudessa kuin ei-interventiopotilaiden keskuudessa (2,0 vs. 4,0 vuorokautta; P = 0,004). Verrattuna historiallisiin kontrolleihin (vuosilta 2008-2011) antibioottien kesto väheni interventioon osallistumattomilla potilailla kahdella päivällä (6,0 vs. 4,0 päivää; P < .001), mikä viittaa tutkimuksen vaikutukseen. Päätelmät. Vaikka antibioottien käyttö oli samanlaista kahdessa haarassa, interventiopotilaiden alaryhmäanalyysit viittaavat siihen, että lääkärit reagoivat virus- ja biomarkkeritietoihin. Näistä tiedoista voi olla hyötyä tulevien yhdysvaltalaisten tutkimusten suunnittelussa. Kliinisten tutkimusten rekisteröinti. NCT01907659.

**Tulos**

Seerumin prokalsitoniinimittaus ja virustestaus antibioottien käytön ohjaamiseksi hengitystieinfektioiden hoidossa sairaalahoidossa olevilla aikuisilla: Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus

**Esimerkki 1.1711**

Isäntäkontaktien heterogeenisuus muokkaa merkittävästi populaatiotason tautidynamiikkaa. Monissa epidemiologisissa malleissa tehdään yksinkertaistavia oletuksia tautia aiheuttavien vuorovaikutusten malleista isäntien välillä. Erityisesti homogeenisen sekoittumisen malleissa oletetaan, että kaikilla isännillä on samanlainen määrä tautia aiheuttavia kontakteja. Viime vuosina on kehitetty useita verkostopohjaisia lähestymistapoja, joiden avulla voidaan nimenomaisesti mallintaa isäntäkontaktien heterogeenisuutta. Tässä tutkimuksessa käytetään verkostonäkökulmaa määrittämään, missä määrin todelliset populaatiot poikkeavat homogeenisen sekoittumisen oletuksesta sekä taustalla olevan verkostorakenteen että siitä johtuvan epidemiologisen dynamiikan osalta. Havaitsemme, että ihmisten kontaktimallit ovat todellakin heterogeenisempia kuin homogeenisen sekoittumisen malleissa oletetaan, mutta ne eivät ole niin vaihtelevia kuin jotkut ovat arvelleet. Tämän jälkeen arvioimme erilaisia menetelmiä, joilla kontaktien heterogeenisuus voidaan ottaa huomioon, mukaan luettuina verkostopohjaiset mallit ja useat muutokset yksinkertaiseen SIR-osastomalliin. Päätämme, että homogeenisen sekoittumisen lokeromalli on sopiva, kun isäntäpopulaatiot ovat lähes homogeenisia, ja sitä voidaan muuttaa tehokkaasti muutamien epähomogeenisten verkostojen luokkien osalta. Yleisesti ottaen verkostomallit ovat kuitenkin intuitiivisempia ja tarkempia ennustettaessa taudin leviämistä heterogeenisten isäntäpopulaatioiden kautta.

**Tulos**

Kun yksilön käyttäytymisellä on merkitystä: homogeeniset ja verkostomallit epidemiologiassa

**Esimerkki 1.1712**

Lehti- ja juuriuutteet Anti-leukemia- ja pseudorabiesvirus In vitro a b s t r a k t Tutkimuksen tavoite: Isatis indigotica (I. indigotica), Cruciferae, on käytetty kiinalaisessa lääketieteessä leukemian ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) torjuntaan. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida Isatis indigotica -uutteiden sytotoksisuutta ihmisen leukemiasolulinjassa (HL-60) ja antiviraalista aktiivisuutta sian pseudorabies-virukseen (PrV) in vitro -määrityksissä. Materiaalit ja menetelmät: Isatis indigotican uutteet ja niistä johdetut fraktiot valmistettiin juuresta (R) ja lehdestä (L) käyttäen metanolia (M), etyyliasetaattia (E) ja tislattua vettä (D). Uutteiden sytotoksinen vaikutus sian perifeerisen veren mononukleaarisiin soluihin (PBMC) ja HL-60-soluihin arvioitiin MTT-menetelmällä. PrV:n vastaisen aktiivisuuden tutkimiseksi tehtiin lisäksi sytopatiaa vähentävä vaikutus (CPE), plakkien vähentäminen ja viruksen replikaation estomääritykset sekä viruksentorjunta-aktiivisuus. Tulokset: Indirubiinilla, joka on yksi Isatis indigotican biologisesti aktiivisista yhdisteistä, oli merkittävin sytotoksinen vaikutus HL-60-soluihin ja PrV:n replikaatiota estävä vaikutus. Isatis indigotica -kasvin juurista ja lehdistä saadut uutteet estivät myös CPE:tä joko ennen PrV-infektiota sian munuaissoluissa (PK-15) tai sen jälkeen. Lehtiuutteilla oli parempi viruksisidinen aktiivisuus kuin juurilla, ja etyyliasetaattiuutteilla oli testatuista uutteista suurin teho. Päätelmät: Isatis indigoticalla on arvokas viruksentorjuntavaikutus sikojen pseudorabies-virusinfektion taudintorjunnassa.

**Tulos**

Isatis indigotica -uutteiden sytotoksisuus leukemiasoluille ja antiviraaliset vaikutukset pseudorabies-virukseen.

**Esimerkki 1.1713**

Norovirukset ovat tärkeä syy ei-bakteeriperäiseen epidemiseen gastroenteriittiin, mutta erityisiä viruslääkkeitä ei ole saatavilla. Tutkimme norovirussekvenssejä vastaan suunnattujen fosforodiamidiaattimorfoliini-oligomeerien (PMO) estävää vaikutusta. Kehitettiin paneeli peptidikonjugoituja PMO:ita (PPMO:it), jotka ovat spesifisiä hiiren noroviruksen (MNV) genomille, ja kaksi PPMO-yhdistettä, jotka on suunnattu ORF1-koodaavan sekvenssin ensimmäistä AUG:ta vastaan lähellä genomin 5′-päätä, osoittautuivat tehokkaiksi MNV:n replikaation estämisessä soluissa. Konsensus-PPMO (nimetty Noro 1.1), joka on suunniteltu kohdistumaan useiden erilaisten ihmisen noroviruksen genotyyppien vastaavaan alueeseen, vähensi proteiinien translaation tehokkuutta soluvapaassa luciferaasireportteritestissä ja esti Norwalk-viruksen proteiinin ilmentymistä replikonia kantavissa soluissa. Tietomme viittaavat siihen, että noroviruksen genomin suhteellisen konservoitunutta 5′-päätä vastaan suunnatuilla PPMO:illa voi olla laajaa antiviraalista aktiivisuutta tätä geneettisesti monimuotoista virusryhmää vastaan.

**Tulos**

Noroviruksen replikaation estäminen genomin 5′-päähän kohdistuvilla morfolino-oligomeereilla

**Esimerkki 1.1714**

Terveydenhuoltoon liittyvät infektiot ovat merkittävä huolenaihe sekä terveydenhuollon työntekijöille että potilaille. Ne ovat merkittävä sairauksien aiheuttaja teollistuneissa maissa, ja ne aiheuttavat merkittävää sairastuvuutta ja kuolleisuutta sekä 6-7 miljardin dollarin suorat vuotuiset taloudelliset menetykset pelkästään Pohjois-Amerikassa. Ne ovat yhä haastavampi terveysongelma, koska moniresistentit taudinaiheuttajat, kuten metisilliinille vastustuskykyinen Staphylococcus aureus ja vankomysiinille vastustuskykyiset enterokokit, ovat lisääntymässä ja alttiiden potilaiden määrä kasvaa. Kolmen viime vuosikymmenen aikana hoitoon liittyvien infektioiden riski on kasvanut radiologian osastolla osittain siksi, että osastolla käyvien potilaiden määrä on kasvanut ja kuvantamismenetelmien käyttö lisääntynyt. Tässä katsauksessa käsitellään sitä, miten potilaat ja henkilökunta voivat altistua hoitoon liittyville infektioille RD-osastolla, mukaan lukien kontaminoituneet elottomat pinnat, radiologiset laitteet ja niihin liittyvät lääkinnälliset laitteet. Koska lääketieteellisen kuvantamisen rooli on laajentunut ensisijaisesti diagnosoinnista useampiin toimenpiteisiin, standardoitujen infektioiden minimointiprotokollien ja infektioiden valvontamenettelyjen toteuttaminen ja kehittäminen on elintärkeää RD:ssä, erityisesti toimenpideradiologiassa. Globalisaation ja ihmisten nopean alueellisen, kansallisen ja maailmanlaajuisen liikkumisen myötä riski altistua Ebolan kaltaisille tartuntataudeille kasvaa, erityisesti jos tartunnan saaneita potilaita ei diagnosoida heidän matkustaessaan. Tehokkaan infektioiden torjunnan kannalta on olennaisen tärkeää, että terveydenhuoltohenkilöstö saa jatkokoulutusta ja -valmennusta RD-toiminnassa. Tämän artikkelin tarkoituksena on antaa yleiskatsaus hoitoon liittyvien infektioiden aiheuttamiin infektioihin, jotka liittyvät maaseudun kehittämistoimintaan. Keskustelemme seuraavista tärkeimmistä aiheista, kuten yleisesti esiintyvien hoitoon liittyvien infektioiden moninaisuudesta, RD:n roolista hoitoon liittyvissä infektioissa, infektioiden siirtymisestä RD:n potilaisiin ja HCW:hen, tavanomaisista infektioiden ehkäisytoimenpiteistä ja tartunnalle alttiiden/infektoituneiden potilaiden hoidosta RD:ssä. Tarkastelemme myös sellaisten terveydenhuoltohenkilöstön työntekijöiden, mukaan lukien RD-teknikot ja toimenpideradiologit, roolia ja valmiuksia, jotka voivat altistua diagnosoimattomille, mutta tartunnan saaneille potilaille. Lopuksi keskustelemme lyhyesti hoitoon liittyvien infektioiden jatkotutkimuksen merkityksestä. Tämän katsausartikkelin valmistumisen jälkeen lukijat ymmärtävät radiologian osaston altistumisen ja roolin terveydenhuoltoon liittyvissä infektioissa, tuntevat infektioiden syyt / tavat / infektioiden leviämisen radiologian osastolla, ovat tietoisia tavanomaisista desinfektioprotokollista, ovat tietoisia nykyisistä ja tulevista strategioista, joita tarvitaan terveydenhuoltoon liittyvien infektioiden tehokkaaseen valvontaan radiologian osastolla. Tämä on CME-artikkeli, ja se vastaa 2 tuntia täydennyskoulutusta, joka voidaan sisällyttää ammatilliseen kehittämispistejärjestelmään. Lukemista seuraa 10 kysymyksen monivalintakilpailu. Huomaa, että CAMRT ei myönnä virallisia opintopisteitä (luokka A).

**Tulos**

Terveydenhuoltoon liittyvät infektiot ja radiologian osasto

**Esimerkki 1.1715**

Nuoren tytön nenän epiteeliä tutkittiin elektronimikroskoopilla, ja siinä todettiin koronaviruksen aiheuttama tartunta. Viruksia näkyy sädesolujen sisällä ja ulkopuolella, mutta ei puslasolujen tai muiden nenän limakalvon solujen ulkopuolella tai sisällä. Jotkut virionit sijaitsevat mikrovillien lähellä, toiset apikaalisen solukalvon taskuissa. Sytoplasmassa on monia pieniä rakkuloita, joissa on yksi virioni, suuria apikaalisia rakkuloita, joissa on satoja virioneja, ja lysosomin kaltaisia sytosomeja, joissa on kohtalainen määrä virioneja. Sekä sytosomeissa että solunulkoisesti nähdään joitakin viruksen kaltaisia hiukkasia, joilla ei ole elektronitiheää sisusta. Virusten nuppuuntumista havaittiin Golgin laitteessa, mutta ei missään muualla solussa. Virukset eivät näytä tuhoavan säikeisiä soluja, vaikka monissa tapauksissa säikeet vetäytyvät solurunkoon. Siilojen katoaminen aiheuttaa todennäköisesti nuhakuumeen.

**Tulos**

Ihmisen nenän epiteelin ultrastruktuuri koronavirusinfektion aikana.

**Esimerkki 1.1716**

Tavoite: Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia suolistoperäisten bakteeri- ja viruspatogeenien eli Escherichia coli -bakteerin, salmonellan, rotaviruksen ja pikobirnaviruksen yhteisinfektioiden esiintyvyyttä vieroitettujen porsaiden ulostenäytteissä Koillis-Intiassa. Yhteensä 457 tuoretta ulostenäytettä kerättiin alle 9 viikon ikäisistä porsaista vuosina 2013-2015 Manipurin, Meghalayan, Mizoramin ja Nagalandin järjestäytyneiltä (n=225) ja järjestäytymättömiltä (n=232) tiloilta. Näytteet kerättiin ripuloivista (n=339) ja ei-ripuloivista (n=118) porsaista, mukaan lukien paikallisista alkuperäisrotuisista (n=130) ja risteytysrotuisista (n=327) porsaista eri vuodenaikoina tutkimusjakson aikana. Näytteistä eristettiin E. coli ja Salmonella ja osoitettiin niiden oletetut virulenssigeenit polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Näytteet käsiteltiin myös rotaviruksen ja pikobirnaviruksen osoittamiseksi RNA-polyakryyliamidi-agaroosigeelielektroforeesilla ja käänteistranskriptaasi-PCR:llä (RT-PCR). Tulokset: Yhteensä 11 (2,40 %) näytteessä todettiin kaksi tai useampia samanaikaisia bakteeri- ja viruspatogeeneja. Kaikki 11 positiivista ulostenäytettä olivat peräisin ripuloivista porsaista. Salmonella Typhimurium (enterotoksiini, stn-geeni) ja Picobirnavirus genoryhmä 1 osoittautuivat yleisimmiksi yhteisinfektion aiheuttajiksi. Koinfektioita todettiin enemmän järjestäytymättömillä tiloilla (3,87 %) kuin järjestäytyneillä tiloilla (0,88 %). Risteytetyissä porsaissa havaittiin myös enemmän tartuntoja (2,75 %) kuin paikallisissa alkuperäisporsaissa (1,53 %). Rinnakkaissairauksien esiintyminen oli yleisempää kesäkaudella (4,68 %) ja seuraavaksi yleisempää talvikaudella (2,27 %). Tässä tutkimuksessa korostettiin E. coli -bakteerin, salmonellan, rotaviruksen ja pikobirnaviruksen merkitystä tärkeinä ripulitaudinaiheuttajina, jotka aiheuttavat yhteisinfektioita porsailla Koillis-Intiassa. Tämä on luultavasti ensimmäinen järjestelmällinen tutkimus neljän tärkeän bakteeri- ja virustartunnan aiheuttajan yhteisinfektiosta, joka liittyy porsaiden ripuliin Intiassa.

**Tulos**

Bakteeri- ja viruspatogeenisten ripulitaudinaiheuttajien yhteisinfektio porsailla Koillis-Intiassa.

**Esimerkki 1.1717**

Tutkimme yksinkertaisen diskreettiaikaisen stokastisen epidemiamallin ominaisuuksia. Malli on SIR-tyyppinen markovilainen malli, jossa kokonaispopulaatio on vakio ja yksilöt kohtaavat satunnaisen määrän muita yksilöitä jokaisella aika-askeleella. Yksilöt pysyvät tartuntakykyisinä R aikayksikön ajan, minkä jälkeen ne poistuvat tai muuttuvat immuuneiksi. Yksilöiden siirtymistodennäköisyydet alttiista tilasta sairaaseen tilaan annetaan binomijakauman avulla. Annetaan lauseke sille todennäköisyydelle, että alun perin tartunnan saaneiden yksilöiden lisäksi muutkin yksilöt sairastuvat. Mallissa, jossa toipumisaika R on rajallinen, simulaatiot osoittavat suurta vaihtelua sekä tartunnan saaneiden yksilöiden kokonaismäärässä että epidemian kokonaiskestossa, vaikka kontaktien määrän vaihtelu päivässä on vähäistä. Jos elpymistä ei tapahdu, R = 1, tartunnan saaneiden määrälle saadaan muodollinen diffuusioapproksimaatio. Diffuusioprosessin keskiarvo voidaan approksimoida logistisella, joka on tarkempi suuremmille kontaktimäärille tai nopeammin kehittyville epidemioille. Kun R on äärellinen, etenemme pääasiassa simuloimalla ja tutkimme keskiarvossa, miten muuttujat p (tartunnan todennäköisyys), R ja kontaktien määrä vuorokaudessa yksilöä kohti vaikuttavat. Epidemian koko suhteessa kokonaispopulaation kokoon on mittakaavainvariantti. Merkittävimpiä ovat epidemian keston maksimit R:n funktiona ja erittäin suuret erot epidemioiden koossa, joita voi esiintyä pienillä muutoksilla R:ssä. Näillä havainnoilla on käytännön sovelluksia epidemioiden koon ja keston hallitsemiseksi ja siten niiden inhimillisten ja taloudellisten kustannusten vähentämiseksi.

**Tulos**

Joitakin ominaisuuksia yksinkertaisesta SIR-tyyppisestä stokastisesta epidemian leviämismallista.

**Esimerkki 1.1718**

Tässä asiakirjassa ehdotamme, että nykyistä terveydenhuoltojärjestelmää kehitetään ja muutetaan käyttämällä verkottuneen terveydenhuollon mallia, jota kutsutaan Cybercare-järjestelmäksi. Cybercare tarkoittaa "terveydenhuoltoa kyberavaruudessa", esimerkiksi lääkäreiden konsultointia potilaiden kanssa videoneuvottelujen avulla hajautetun verkon välityksellä tai potilaiden hoitoa paikallisesti lähiöissä, "miniklinikoilla" ja kodeissa käyttämällä tietotekniikkaa, kuten telelääketiedettä, älypuhelimia ja kannettavia antureita, jotka mahdollistavat yhteydenpidon korkea-asteen lääketieteen asiantuntijoihin. Tämä malli eroaa perinteisestä terveydenhuollosta, jossa potilaat matkustavat (usein pitkän matkan päähän) saadakseen hoitoa keskussairaalan hoitajilta. Cybercare-malli siirtää terveydenhuollon tarjoamisen sairaalasta kotiin, erikoislääkäriltä yleislääkärille ja hoidosta ennaltaehkäisyyn. Kyberhuollossa käytetään kehittynyttä teknologiaa palvelujen tehokkaaseen tarjoamiseen hajautetussa verkossa, esimerkiksi telelääketieteen, puettavien antureiden ja matkapuhelinten avulla, jotta potilaat saadaan yhdistettyä asiantuntijoihin ja jotta heidän lääketieteelliset tietonsa voidaan lähettää lähes reaaliajassa; tietotekniikan avulla voidaan nopeasti havaita, seurata ja hillitä maailmanlaajuisen pandemian leviämistä; tai matkapuhelinten avulla voidaan hallita lääkintähoitoa katastrofitilanteessa. Tietoverkkohoidossa käytetään seitsemän teknologiapilaria sairaanhoidon tarjoamiseen: genomiikka, telelääketiede, robotiikka, simulointi, mukaan lukien virtuaalinen ja lisätty todellisuus, tekoäly, mukaan lukien älykkäät agentit, sähköinen potilastietojärjestelmä (EMR) ja älypuhelimet. Kaikki nämä teknologiat kehittyvät ja

**Tulos**

Tietoverkkohoito 2.0: maailmanlaajuisen tautitaakan haasteeseen vastaaminen vuonna 2030.

**Esimerkki 1.1719**

Ihmiset ovat jakaneet rakennuksia lepakoiden kanssa tuhansia vuosia, luultavasti jo ensimmäisten ihmisten rakentamien alkeellisten majojen aikaan. Monet lepakkolajit voidaankin määritellä synantrooppisiksi eli niillä on vahva ekologinen yhteys ihmisiin. Lepakoiden on havaittu käyttävän rakennuksia nukkumis- ja ruokailupaikkoina, tilapäisinä suojina, lisääntymispaikkoina ja talvehtimispaikkoina. Synantrooppinen elämäntapa voi johtaa suoriin kuntohyötyihin, jotka johtuvat lämpimämpien nukkumapaikkojen tarjoamista energiaeduista, jotka voivat lopulta johtaa nopeampaan tiinehtymiseen ja poikasten nopeampaan kehitykseen, tai siitä, että ne ovat vähemmän alttiina luonnollisille saalistajille kaupunkiympäristössä. Kaikki

**Tulos**

Lepakot ja rakennukset: The Conservation of Synanthropic Bats (Synantrooppisten lepakoiden suojelu).

**Esimerkki 1.1720**

Patogeenisten mikro-organismien, kuten bakteerien ja virusten, aiheuttamat taudit voivat aiheuttaa vakavia lääketieteellisiä ongelmia, mukaan lukien kuolemantapauksia, ja aiheuttaa valtavia taloudellisia menetyksiä. Huolimatta lukemattomista viimeaikaisista edistysaskelista taudinaiheuttajien nopeassa ja tarkassa havaitsemisessa, suuret kliiniset näytemäärät, joissa taudinaiheuttajien pitoisuudet ovat alhaisia, ovat edelleen haasteena diagnosoinnille ja valvonnalle. Raportoimme tässä yksinkertaisen ja leimattoman lähestymistavan homobifunktionaalisten imidoesterien (HIs) ja mikrofluidisen alustan (SLIM) avulla patogeenien tehokkaaseen rikastamiseen ja uuttamiseen pieninä pitoisuuksina kliinisistä näytteistä. SLIM-järjestelmä koostuu kootusta kaksinkertaisesta mikrofluidisesta sirusta, jolla voidaan tehostaa suurten tilavuuksien käsittelyä, ja HI:istereistä, joilla voidaan siepata patogeenejä ja eristää nukleiinihappoja sekä sähköstaattisella että kovalenttisella vuorovaikutuksella ilman kaoottista detergenttiä tai tilaa vieviä välineitä. SLIM-järjestelmä lisää merkittävästi patogeenien rikastus- ja uuttamisnopeutta (jopa 80 % 10 CFU:lla (colony forming unit) 1 ml:n tilavuudessa 50 minuutissa). Osoitimme sen kliinisen käyttökelpoisuuden suurilla näytemäärillä 46 kliinisestä näytteestä, mukaan lukien ympäristönäytteet, sylki ja veriplasma. SLIM-järjestelmä osoitti suurempaa herkkyyttä näissä näytteissä ja pystyi havaitsemaan taudinaiheuttajia, jotka olivat alle havaintokynnyksen muilla menetelmillä. Yhdistämällä SLIM-menetelmämme isotermiseen optiseen anturiin patogeenit voitiin havaita erittäin herkästi veriplasmanäytteistä 80 minuutissa rikastus-, uuttamis- ja havaitsemisvaiheiden avulla. SLIM-järjestelmämme tarjoaa näin ollen yksinkertaisen, luotettavan, kustannustehokkaan ja erittäin herkän patogeenien diagnosointialustan, jota voidaan käyttää suurissa kliinisissä näytemäärissä, ja sillä olisi näin ollen merkittävää hyötyä erilaisissa tartuntataudeissa.

**Tulos**

Yksinkertainen ja leimavapaa patogeenien rikastaminen homobifunktionaalisten imidoesterien avulla mikrofluidisella (SLIM) järjestelmällä ultrasensitiivistä patogeenien havaitsemista varten erilaisissa kliinisissä näytteissä.

**Esimerkki 1.1721**

Tavoite/menetelmät: Tutkimusmenetelmät: Kirjallisuudesta tehtiin kattava kirjallisuuskatsaus, jossa tutkittiin saatavilla olevia tietoja ja todisteita lasten otolaryngologisista oireista, jotka liittyvät virusperäisiin systeemisiin infektioihin. Tulokset/johtopäätökset: Nykyaikaisen otolaryngologin tulisi tuntea systeemiset virusinfektiot, koska monilla niistä on pään ja kaulan alueen ilmentymiä. Otolaryngologin, lastenlääkärin ja virologin välistä yhteistyötä voidaan pitää erinomaisena välineenä näiden tautien diagnosoinnissa ja hoidossa erityisesti silloin, kun komplikaatioita esiintyy.

**Tulos**

Systeemisten virusinfektioiden korva-, nenä- ja kurkkutauti-ilmiöt lapsipotilailla.

**Esimerkki 1.1722**

Taustaa: Tässä tutkimuksessa pyrimme arvioimaan viruksen aiheuttaman keuhkoputkentulehduksen, sääolosuhteiden ja ilmansaasteiden välistä yhteyttä italialaisella kaupunkialueella. Menetelmät: Tutkimukseen otettiin mukaan akuutin keuhkoputkentulehduksen vuoksi sairaalahoitoon joutuneet imeväiset vuosina 2004-2014. Kaikille imeväisille tehtiin nenähuuhtelu virusten osoittamiseksi. Alueellisen viraston verkosto keräsi säätiedot (keskilämpötila, suhteellinen kosteus ja tuulen nopeus) ja seuraavat ilman epäpuhtaudet: rikkidioksidi, typen oksidit, hiilimonoksidi, otsoni, bentseeni ja suspendoituneet hiukkaset, joiden aerodynaaminen halkaisija on alle 10 µm (PM 10 ) ja alle 2,5 µm (PM 2,5 ). Saimme keskimääräiset viikkopitoisuustiedot ottopäivän osalta kunkin lapsen kotiosoitetta lähimpänä olevista kaupunkitaustan seurantapaikoista. Sovitettiin ylihajotettu Poissonin regressiomalli, joka mukautettiin hengitystie-synktiovirustartunnan (RSV) kausivaihtelun mukaan, jotta voitiin arvioida yksilöllisten ominaisuuksien ja ympäristötekijöiden vaikutusta RSV-positiivisuuden todennäköisyyteen. Tulokset: Tutkimukseen osallistuneiden vauvojen 723 nenähuuhtelunäytteestä 266 (68 %) sisälsi RSV:tä, 63 (16,1 %) rinovirusta, 26 (6,6 %) ihmisen bocavirusta, 20 (5,1 %) ihmisen metapneumovirusta ja 16 (2,2 %) muita viruksia. RSV-positiivisten imeväisten määrä korreloi negatiivisesti lämpötilan kanssa (p < 0,001) ja positiivisesti suhteellisen kosteuden kanssa (p < 0,001). Ilman epäpuhtauspitoisuudet erosivat merkittävästi toisistaan RSV-piikkikuukausina ja muina kuukausina. Bentseenipitoisuus oli itsenäisesti yhteydessä RSV:n esiintyvyyteen (p = 0,0124). Päätelmät: Vuodenaikaiset sääolosuhteet ja ilman epäpuhtauksien pitoisuudet näyttävät vaikuttavan RSV:hen liittyviin bronkioliitti-epidemioihin italialaisella kaupunkialueella.

**Tulos**

Hengityselinten syncytialiviruksen aiheuttama bronkioliitti, sääolosuhteet ja ilmansaasteet italialaisella kaupunkialueella: Havaintotutkimus

**Esimerkki 1.1723**

Vesicular stomatitis -virusta (VSV) on hyödynnetty laajasti virusvektorijärjestelmänä suojaavien immuunivasteiden indusoimiseksi erilaisia patogeenejä vastaan. Konstruoimme rekombinantteja VSV:itä, jotka spesifioivat joko Indianan tai Chandipura-viruksen G-glykoproteiinia ja ilmentävät Länsi-Niilin viruksen (WNV) kuoren (E) glykoproteiinia. Hiiret rokotettiin intranasaalisesti käyttämällä prime (Indiana)-boost (Chandipura)-immunisaatiomenetelmää ja niitä altistettiin virulentille WNV-LSU-AR01-virukselle. Yhdeksänkymmentä prosenttia (9 hiirtä 10:stä) rokotetuista hiiristä selvisi hengissä, kun taas 10 prosenttia koerokotetuista hiiristä selvisi hengissä WNV:n tappavan haasteen jälkeen. Aivokudosten histopatologisessa tutkimuksessa havaittiin hermosolujen nekroosia koe-rokotetuilla hiirillä mutta ei rokotetuilla hiirillä, ja rokotetuilla mutta ei koe-rokotetuilla hiirillä kehittyi vahva neutraloiva vasta-ainevaste WNV:tä vastaan. Laaja immunologinen analyysi, jossa käytettiin polykromaattista virtaussytometriavärjäystä, osoitti, että rokotetuilla hiirillä, mutta ei koerokotetuilla hiirillä, kehittyi vankka soluvälitteinen immuunivaste, mistä osoituksena oli CD4 + CD154 + IFN␥ + T-solujen nouseva säätely rokotetuilla hiirillä, mutta ei koerokotetuilla. Vastaavasti rokotetut hiiret kehittivät vankan E-glykoproteiinispesifisen CD8 + T-solujen immuunivasteen, mistä osoituksena oli korkea CD8 + CD62L matala IFN␥ + -solujen osuus. Lisäksi havaittiin huomattava CD8 + CD69 + -solujen populaatio, joka osoitti kypsien T-solujen E-spesifistä aktivoitumista, ja CD4 + CD25 + CD127 matalat T-säätelysolut (T reg-solut) vähenivät. Nämä tulokset viittaavat siihen, että intranasaalisesti annetut VSV-vektoroidut rokotteet voivat tehokkaasti indusoida suojaavan humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen WNV-infektioita vastaan.

**Tulos**

Rekombinantti vesikulaariseen stomatiittivirukseen perustuva Länsi-Niilin rokote saa aikaan voimakkaan humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen ja suojaa hiiriä tappavalta haasteelta, jonka aiheuttaa virulentti Länsi-Niilin viruskanta LSU-AR01.

**Esimerkki 1.1724**

PLEX-ID/Flu-määritys on hiljattain kehitetty mahdollistamaan influenssavirusten havaitseminen ja tyypittäminen RT-PCR/elektrospray-ionisaatio-massaspektrometriatekniikan avulla. Tämän uudenlaisen määrityksen tyypityskykyä arvioitiin 201:llä positiivisella influenssa A- tai B-positiivisella nenänielun pyyhkäisynäytteellä, jotka havaittiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä kauden 2010-2011 aikana. PLEX-ID/Flu-määrityksellä havaittiin ja karakterisoitiin 91,3 prosenttia kaikista A- ja 95,3 prosenttia kaikista A- ja B-influenssanäytteistä. Kaikissa näytteissä, jotka eivät olleet tyypitettävissä influenssa A- ja B-näytteisiin, todettiin matala viruskuorma ja kynnysarvot olivat 33. Kaiken kaikkiaan ja vaikka tuloksemme on vahvistettava prospektiivisilla lisätutkimuksilla, PLEX-ID/Flu-määritys havaitsi positiivisesti ja antoi tyypitystuloksen 93 prosentille kaikista reaaliaikaisella RT-PCR:llä positiivisesti havaituista NPS:istä, mikä viittaa mahdolliseen rooliin influenssavirusten seurannassa muiden tekniikoiden joukossa.

**Tulos**

RT-PCR/Elektrosuihkuionisaatio-massaspektrometrian (PLEX-ID/Flu-määritys) pilottiarviointi influenssapositiivisilla näytteillä.

**Esimerkki 1.1725**

Tässä tutkimuksessa kehitettiin käänteistranskriptio loopmediated isothermal amplification (RT-LAMP) -menetelmä sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) havaitsemiseksi. Kuusi aluketta suunniteltiin monistamaan PEDV:n nukleokapsidigeeniä (N). RT-LAMP:n optimointia, herkkyyttä ja spesifisyyttä tutkittiin. Tulokset osoittivat, että optimaalinen reaktio-olosuhde PEDV:n N-geeniä monistavalle RT-LAMP:lle saavutettiin 63 °C:ssa 50 minuutin ajan. RT-LAMP-määritys oli herkempi kuin geelipohjainen RT-PCR ja entsyymisidonnainen immunosorbenttimääritys. Se pystyi osoittamaan PEDV:n kliinisistä näytteistä ja erottamaan PEDV:n sian tarttuvasta gastroenteriittiviruksesta, sian rotaviruksesta, sian pseudorabies-viruksesta, sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksesta ja lintujen tarttuvasta keuhkoputkentulehdusviruksesta.

**Tulos**

Käänteisen transkriptiosilmukan välityksellä tapahtuvan isotermisen monistusmenetelmän kehittäminen sikojen epidemian ripuliviruksen nopeaa havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.1726**

Apeliini on inotrooppinen ja sydäntä suojaava peptidi, jolla on APJ-reseptorin aktivoinnin kautta suotuisia vaikutuksia sydän- ja verisuonitautien patologiassa. Apeliini indusoi angiotensiiniä konvertoivan entsyymi 2:n (ACE2) ilmentymistä vajaatoimintaisissa sydämissä ja parantaa siten sydämen toimintaa angiotensiini 1-7-riippuvaisella tavalla. On edelleen epäselvää, estääkö apeliini reniini-angiotensiinijärjestelmän yliaktivoitumista sydämessä. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että angiotensiini II:n (Ang II) haitalliset vaikutukset pahenivat ikääntyneiden apeliinigeenipuutteisten hiirten sydämissä. Ang II:n välittämä sydämen toimintahäiriö ja hypertrofia lisääntyivät apeliinin tyrmäyshiirillä. Apeliinin menetys lisäsi angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) ja ACE2:n ilmentymisen suhdetta Ang II:n rasittamissa sydämissä, ja Ang II:n aiheuttama sydämen fibroosi lisääntyi selvästi apeliinin tyrmäyshiirillä. pro-fibroottisten geenien, kuten transformoivan kasvutekijä beetan (TGF-β) signaloinnin, mRNA-ekspressio lisääntyi merkittävästi apeliinin tyrmäyshiirten sydämissä. Vastaavasti hoito ACE:n estäjällä kaptopriililla vähensi sydämen supistumiskykyä apeliini knockout -hiirillä. In vitro apeliini paransi Ang II:n aiheuttamaa TGF-β-ekspressiota primaarisissa kardiomyosyyteissä ja vähensi samalla hypertrofiaa. Nämä tulokset antavat suoraa näyttöä siitä, että endogeenisella apeliinilla on ratkaiseva rooli Ang II:n aiheuttaman sydämen toimintahäiriön ja patologisen uudelleenmuodostuksen estämisessä. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 239 2 of 12 toimintahäiriöt [8, 10, 11] . Sitä vastoin APJ tunnistettiin kaksoisreseptoriksi, joka välittää sydämen hypertrofiaa [12, 13] β-arrestiinisignaloinnin kautta [14, 15] . Näin ollen endogeenisen apeliinisignaloinnin tarkka rooli sydämen toiminnassa on edelleen vaikeasti määriteltävissä. Sydämen hypertrofia on adaptiivinen vaste, jolla ylläpidetään sydämen toimintaa lisääntyneen työkuormituksen yhteydessä, vaikka pitkittynyt sydämen hypertrofia voi johtaa sydämen vajaatoimintaan kardiomyosyyttien iskemian kautta [16, 17] . Lisäksi sydämen fibroosi lisää haitallisesti kudoksen jäykkyyttä ja heikentää kammion toimintaa. Johdonmukaisesti sydämen hypertrofia ja fibroosin kehittyminen korreloivat sydänlihaksen toiminnan heikkenemisen kanssa sydämen vajaatoiminnassa [18] [19] [20] . Näin ollen sydämen hypertrofia ja fibroosi ovat sydämen vajaatoiminnan keskeisiä piirteitä, ja apeliinin inotrooppinen ja suojaava rooli sydämessä on houkutteleva potentiaalisena terapeuttisena ehdokkaana sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Apeliini on myös tunnistettu angiotensiinikonvertaasin 2 (ACE2) substraatiksi, joka pilkkoo apeliinia samalla tehokkuudella kuin sen ensisijainen substraatti angiotensiini II (Ang II) [21] [22] [23] . ACE2 on reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) negatiivinen säätelijä, joka inaktivoi Ang II:n muuntamalla sen angiotensiini 1-7:ksi (Ang 1-7) [21] [22] [23] , kun taas angiotensiinikonvertaasientsyymi 1 (tai ACE1) aktivoi RAS:n muuntamalla Ang I:n Ang II:ksi. ACE2 on myös tunnistettu sydämen vajaatoiminnan [24-26], diabeettisen nefropatian [27, 28] , akuutin keuhkojen vajaatoiminnan [29, 30] ja SARS-koronavirusreseptorin (vakava akuutti hengitystieoireyhtymä) säätelijäksi [31, 32] . Apeliini-APJ-signaloinnin on osoitettu kumoavan Ang II:n vaikutukset AT1R:ään määritellyissä fysiologisissa ja patofysiologisissa ympäristöissä. Esimerkiksi hypertensiivisissä rottien malleissa Ang II:n jatkuva infuusio alentaa apeliinin ja APJ:n ilmentymistä [33] . Olemme osoittaneet, että apeliini säätelee ACE2-ekspressiota ylöspäin. Apeliinin indusoima ACE2 alentaa Ang II -signaalin säätelyä samalla kun se tehostaa Ang 1-7-Mas-reseptorin signalointia ikääntyneissä tai vajaatoimintaisissa sydämissä [34] . Toisaalta on ehdotettu, että apeliini-APJ-akselin vastakkaiset vaikutukset Ang II-AT1R-signalointiin välittyvät reseptorin dimerisaation kautta. APJ-reseptori on fyysisesti vuorovaikutuksessa AT1-reseptorien kanssa, ja eksogeeninen apeliini säätelee negatiivisesti Ang II-AT1R-signalointia in vitro -soluviljelyjärjestelmissä ja in vivo -ateroskleroosimallissa [35] . On kuitenkin vielä tutkimatta, kumoako endogeeninen apeliini RAS:n yliaktivoitumista sydämessä. Tässä tutkimuksessa pyrimme määrittämään endogeenisen apeliinin vaikutukset Ang II:n aiheuttamaan patologiaan sydämessä. Osoitimme, että Ang II:n välittämä sydämen toimintahäiriö, hypertrofia ja fibroosi lisääntyivät apeliinin tyrmäyshiirillä (Apelin KO).

**Tulos**

Apeliinin menetys lisää angiotensiini II:n aiheuttamaa sydämen toimintahäiriötä ja patologista uudelleenmuodostusta.

**Esimerkki 1.1727**

Rakensimme SEIR-mallin (susceptible, exposed, infected, recovered) isorokon leviämisestä New Yorkissa, New Yorkissa, Yhdysvalloissa, ja Sydneyssä, New South Walesissa, Australiassa, jossa otettiin huomioon väestön ikäkohtainen immunosuppressio ja rokotteen jäännösimmuniteetti, ja teimme herkkyysanalyysejä arvioidaksemme näiden parametrien mahdollisen vaikutuksen isorokon uusiutumiseen. Ainakin 19 prosenttia New Yorkin ja 17 prosenttia Sydneyn väestöstä on immunosuppressoituneita. Suurimmat isorokkotartuntojen määrät olivat 0-19-vuotiailla, mutta korkeimmat kuolemantapausten määrät olivat yli 45-vuotiailla. Rokotteen aiheuttaman jäännösimmuniteetin alhaisen tason vuoksi immunosuppressio vaikutti mallissamme kuolemantapauksiin ja tartuntalukuihin enemmän kuin rokotukset. Vaikka isorokkorokotukset olivat New Yorkissa laajalle levinneet vuoteen 1980 asti, isorokkotapausten vakavuus näytti olevan New Yorkissa pahempi kuin Sydneyssä. Immunosuppressio on hyvin yleistä, ja se olisi otettava huomioon tulevissa isorokkoepidemiamalleissa, koska tämän tekijän pois jättäminen todennäköisesti aliarvioi kuolemantapausten ja tartuntojen määrää.

**Tulos**

Väestön immunosuppression ja aikaisemman rokottamisen vaikutus isorokon uusiutumiseen.

**Esimerkki 1.1728**

Aiheuttaakseen infektioita mikrobipatogeenit kehittävät lukuisia tekijöitä, jotka ovat vuorovaikutuksessa isännän komponenttien kanssa. Käyttämällä näitä isännän ja taudinaiheuttajan välisiä vuorovaikutussuhteita hyödykseen patogeenit kiinnittyvät, tunkeutuvat, leviävät ja kiertävät isännän puolustusmekanismeja edistääkseen selviytymistään isännän vihamielisessä ympäristössä. Monet virukset, bakteerit ja loiset ilmentävät adhepiinejä, jotka sitoutuvat solupinnan heparaanisulfaattiproteoglykaaneihin (HSPG) helpottaakseen niiden alkuperäistä kiinnittymistä ja myöhempää soluun pääsyä. Jotkut patogeenit erittävät myös virulenssitekijöitä, jotka muuttavat HSPG:n ilmentymistä. HSPG:t ilmentyvät kaikkialla tarttuvien solujen solupinnalla ja solunulkoisessa matriisissa. HSPG:t koostuvat yhdestä tai useammasta heparaanisulfaatti (HS) -glykosaminoglykaaniketjusta, jotka ovat kiinnittyneet kovalenttisesti tiettyihin ydinproteiineihin. Useimmille solunsisäisille patogeeneille solupinnan HSPG:t toimivat telineenä, joka helpottaa mikrobien vuorovaikutusta isäntäsoluun pääsyä välittävien sekundäärireseptorien kanssa. Tämän mekanismin mukaisesti HS:n tai sen farmaseuttisen funktionaalisen jäljitelmän, hepariinin, lisääminen estää mikrobien kiinnittymisen ja pääsyn viljeltyihin isäntäsoluihin, eivätkä HS:ään sitoutuvat patogeenit voi enää kiinnittyä tai päästä viljeltyihin isäntäsoluihin, joiden HS:n ilmentymistä on vähennetty entsymaattisella käsittelyllä tai kemiallisella mutageneesillä. Patogeeneissä, joissa erityinen HS-adheiini on tunnistettu, HS-adheiineja sisältämättömät mutanttikannat ovat elinkelpoisia ja niiden kasvuvauhti on normaali, mikä viittaa siihen, että kyky olla vuorovaikutuksessa HSPG:iden kanssa on puhtaasti virulenssiaktiivisuus. Tämän luvun tavoitteena on antaa mekanistinen yleiskatsaus nykyiseen käsitykseemme siitä, miten tietyt mikrobipatogeenit kumoavat HSPG:t infektionsa edistämiseksi, käyttäen edustavina esimerkkeinä tiettyjä HSPG-patogeeni-interaktioita.

**Tulos**

Heparaanisulfaattiproteoglykaanit infektiossa

**Esimerkki 1.1729**

Tausta/tarkoitus: Ei-alkoholista rasvamaksasairautta (NAFLD) esiintyy yleisesti kroonisena maksasairautena, jonka vaikeusaste vaihtelee steatoosista kirroosiin. Tyypin 2 diabetes mellitus on primaarisen NAFLD:n syy. Tiatsolidiinidionien on osoitettu lisäävän insuliiniherkkyyttä, parantavan tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden glykeemistä säätelyä ja parantavan ei-alkoholipitoisen steatohepatiitin histologisia merkkiaineita. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on määrittää rosiglitatsonin turvallisuus ja tehokkuus puutteellisesti kontrolloiduilla tyypin 2 diabetespotilailla, joilla on NAFLD. Menetelmät: Tutkimukseen otettiin taiwanilaisia tyypin 2 diabetespotilaita, joiden insuliinin erityslääkkeitä ja metformiinia ei ollut riittävästi hallinnassa, joilla ei ollut aiemmin ollut merkittävää alkoholin käyttöä, joiden seerumin aspartaattiaminotransferaasi (AST) ja/tai alaniiniaminotransferaasi (ALT) oli lievästi kohonnut ja joilla oli ultraäänitutkimuksella todettu rasvamaksa. Potilaita hoidettiin 24 viikon ajan rosiglitatsonilla, 4-8 mg päivässä. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat AST- ja ALT-arvojen muutos lähtötilanteesta ja A1C-arvon aleneminen < 6,5 %. Tulokset: Kaikkiaan 68 potilaasta 60 (88,2 %) saattoi tutkimushoidon loppuun ilman vakavia haittavaikutuksia. Hoito keskeytettiin kahdella (2,9 %) potilaalla, koska AST- tai ALT-arvot olivat kohonneet yli kolme kertaa normaalin ylärajan, ja kuudella (8,8 %) potilaalla hoito keskeytettiin tai seuranta keskeytettiin. Tutkimushoidon loppuun saattaneiden 60 potilaan keskimääräiset paastoplasman glukoosipitoisuus, A1C-arvo, paastoplasman insuliinipitoisuus, keskimääräinen ALT-arvo ja insuliiniresistenssin homeostaasimallin arviointi vähenivät kaikki merkittävästi. Normaalit AST- ja ALT-arvot saavutettiin ja ne pysyivät normaaleina vähintään kolmen peräkkäisen mittauksen ajan ja tutkimusjakson loppuun asti 20 potilaalla (33,3 %). Paino nousi keskimäärin 2,6 ± 2,4 kg (p < 0,001). Päätelmät: Rosiglitatsoni oli kohtuullisen hyvin siedetty potilailla, joilla oli puutteellisesti hallittu tyypin 2 diabetes ja NAFLD. Kolmasosalla potilaista maksan toiminta parani hoidon jälkeen. [J Formos Med A Assoc 2006;105(9):743-752].

**Tulos**

Nro 9 Rosiglitatsoni diabeetikoilla, joilla on NAFLD:tä

**Esimerkki 1.1730**

Taustaa Terveydenhuollon työntekijät saattavat altistua hengitystievirusinfektioita sairastaville useammin kuin muut työssäkäyvät aikuiset. Riskin ja erilaisten ennaltaehkäisevien toimenpiteiden tehokkuuden ymmärtäminen on erittäin tärkeää. Tavoitteet Arvioida ennaltaehkäisevän viruslääkityksen noudattamista koko influenssakauden ajan, verrata viruslääkkeiden tehoa kausi-influenssarokotteen tehoon ja tunnistaa altisteet, jotka lisäävät akuuttien hengitystiesairauksien (ARI) riskiä terveillä aikuisilla. Menetelmät Osallistujat satunnaistettiin 1:2 saamaan kauden 2008-2009 influenssarokote tai päivittäinen ennaltaehkäisy 10 mg:lla tsanamiviiria kauden aikana. Verkkokyselylomakkeilla kerättiin tietoja demografisista tiedoista, oireista, altistumisesta, lääkkeiden käytöstä ja haittavaikutuksista. Tulokset Kuusikymmentäneljä tervettä aikuista rekrytoitiin marraskuussa 2008. Kolme aktiivista osallistujaa 40:stä keskeytti zanamiviirin käytön sivuvaikutusten vuoksi; loput 37 osallistujaa ottivat > 85 prosenttia suunnitelluista annoksista 121 päivän mediaanin ajan. Oireinen, laboratoriossa vahvistettu influenssa todettiin yhdellä satunnaistetulla zanamiviiriä saaneella henkilöllä (2Á5 %) ja 2/20:llä (10 %), jotka saivat rokotteen (P = 0Á25). Neljäkymmentäseitsemän osallistujaa ilmoitti 109 ARI-episodia. ARI:hen liittyviä tekijöitä olivat altistuminen puolisolle (OR 7Á2), lapselle (OR 2Á4) tai potilaalle (OR 2Á0), jolla oli ARI:n oireita edeltävien 7 päivän aikana. Johtopäätökset Läpimurtoinfluenssatartuntaa esiintyi sekä rokotetuilla että virusprofylaksiaa saavilla osallistujilla. Useimmat aikuiset olivat halukkaita ja kykeneviä noudattamaan koko kauden kestävää ennaltaehkäisyä. Raportti äskettäisestä altistumisesta perheenjäsenille ja potilaille, joilla oli influenssatulehdus, lisäsi riskiä sairastua influenssatulehdukseen terveillä aikuisilla.

**Tulos**

Zanamiviiri vs. kolmiarvoinen jaettu virusrokote: satunnaistettu pilottitutkimus.

**Esimerkki 1.1731**

Valmistettiin uusi sarja 6-jodi-2-fenyylikinatsoliini-4(3H)-onijohdannaisia ja tutkittiin niiden antimikrobista aktiivisuutta. Tioureidijohdannaiset 4-6, karbohydratsidijohdannaiset 19-21 ja 24 osoittivat erinomaista laajakirjoista antimikrobista aktiivisuutta. Joillakin yhdisteillä oli kohtalainen aktiivisuus Candida albicansia ja Pseudomonas aeruginosaa vastaan. Mikään testatuista yhdisteistä ei ollut yhtä aktiivinen kuin vertailustandardilääkkeet ampisilliini ja klotrimatsoli. Yksityiskohtainen synteesi, antimikrobinen aktiivisuus ja pienimmät estävät pitoisuudet (MIC) raportoidaan. ª 2010 King Saudin yliopisto. Tuotanto ja isännöinti: Elsevier B.V. \*

**Tulos**

Joidenkin uusien kinatsoliini-4(3H)-onijohdannaisten synteesi ja antimikrobinen aktiivisuus

**Esimerkki 1.1732**

RAPGEF3-geenin koodaama nisäkkäiden vaihtoproteiini, jonka cAMP-isomuoto 1 (EPAC1) aktivoi suoraan, on yksi cAMP-antureiden kaksijäsenisestä perheestä, joka välittää cAMP:n solunsisäisiä toimintoja toimimalla guaniininukleotidien vaihtotekijöinä Rasin kaltaisille Rap-pienille GTPaaseille. Laajat tutkimukset ovat paljastaneet, että EPAC1-välitteinen cAMP-signalointi on hyvin koordinoitua spatiotemporaalisesti muodostamalla dynaamisia signalosomeja vuorovaikutuksessa erilaisten solukumppaneiden kanssa. Geneettisesti muunnettujen hiirimallien viimeaikaiset toiminnalliset analyysit viittaavat lisäksi siihen, että EPAC1 toimii tärkeänä stressivasteen kytkimenä ja on mukana sydänstressin, kroonisen kivun, syövän ja tartuntatautien patofysiologisissa olosuhteissa. Nämä havainnot ja EPAC-spesifisten pienimolekyylimodulaattoreiden kehittäminen vahvistavat EPAC1:n lupaavaksi kohteeksi terapeuttisille toimenpiteille.

**Tulos**

Nisäkkäiden rapgef3-geenin koodaama cAMP:n suoraan aktivoima vaihtoproteiini: Rakenne, toiminta ja terapia

**Esimerkki 1.1733**

Traumaattisesta aivovammasta on tulossa johtava neurologisen vammautumisen syy kaikissa ikäryhmissä. Tällä hetkellä ei ole olemassa luotettavia biomarkkereita, joiden avulla voitaisiin diagnosoida TBI:n vakavuus ja tunnistaa potilaat, joilla on riski saada sekundaarivammoja. Näin ollen luotettavien biomarkkereiden löytäminen TBI:n hoitoa varten parantaisi kliinisiä toimenpiteitä. Tulehdusmarkkerit soveltuvat erityisen hyvin biomarkkerien löytämiseen, koska TBI johtaa hyvin varhaisiin muutoksiin tulehdusproteiineissa. Proseek Multiplex Inflammation assay -testillä mitattiin lievän TBI:n (n = 10) tai vakavan TBI:n (n = 10), johon liittyi kallon ulkopuolinen vamma tai pelkkä kallon ulkopuolinen vamma (EC) (n = 10), saaneista potilaista 92 tulehdukseen liittyvää proteiinia seerumista, jotka saatiin: <1 h (1 tunnin kuluessa), 4-12 h ja 48-72 h vamman jälkeen. Muutoksia verrattiin terveisiin vapaaehtoisiin (HV). Tuloksemme tunnistivat CST5:n, AXIN1:n ja TRAIL:n uusiksi TBI:n varhaisbiomarkkereiksi. CST5 tunnisti potilaat, joilla oli vakava TBI, kaikista muista kohorteista, ja mikä tärkeintä, se pystyi tekemään sen ensimmäisen tunnin kuluessa vammasta. AXIN1 ja TRAIL pystyivät erottamaan TBI:n ja HV:n toisistaan <1 tunnin kohdalla. Päätelmämme on, että CST5:tä, AXIN1:tä ja TRAIL:ia kannattaa tutkia tarkemmin sairaalaa edeltävän tai kentällä suoritettavan testin yhteydessä aivovamman havaitsemiseksi.

**Tulos**

Kystatiini D (CST5): Traumaattisen aivovamman erittäin varhainen tulehdusbiomarkkeri.

**Esimerkki 1.1734**

Geenien ilmentäminen kasvien kloroplastissa tarjoaa mahdollisuuden parantaa kohdeproteiinien tuotantoa. Raportoimme Corynebacterium diphtheriae-, Bordetella pertussis- ja Clostridium tetani -bakteerien immunosuojakykyisiä eksotoksiini-epitooppeja sisältävän fuusio-DPT-proteiinin käyttöönotosta ja ilmentämisestä tupakan kloroplastissa. Biologisesti välitetyn transformaation avulla kasveille optimoitu synteettinen DPT-geeni siirrettiin onnistuneesti tupakan plastomeihin. Oletetut transplastomiset T0-kasvit tunnistettiin PCR:llä, ja Southern blot -analyysi vahvisti homoplasmian T1-jälkeläisissä. ELISA-määritykset osoittivat, että DPT-proteiini säilytti fuusioproteiinin kolmen komponentin antigeenisyyden. Korkein ilmentymistaso näissä transplastomissa kasveissa oli 0,8 % liukoisesta kokonaisproteiinista. Sen arvioimiseksi, aiheuttaisiko tupakkakasveissa ilmentynyt toimiva rekombinanttiproteiini spesifisiä vasta-aineita koe-eläimissä, tehtiin hiirillä ruokintakoe. Kylmäkuivatuilla transplastomisilla lehdillä suun kautta immunisoiduilla hiirillä havaittiin seerumissa ja limakalvokudoksissa IgG- ja IgA-vasta-aineiden tuotantoa kullekin toksiinille spesifisiä vasta-aineita.

**Tulos**

Moni-epitooppisen DPT-fuusioproteiinin ilmentäminen transplastomissa tupakkakasveissa säilyttää sekä antigeenisyyden että immunogeenisuuden funktionaalisen oligomeerin kaikkien kolmen komponentin osalta.

**Esimerkki 1.1735**

SARS-CoV-tartunnan saaneiden potilaiden varhainen havaitseminen ja tunnistaminen sekä toimet tartunnan leviämisen estämiseksi ovat ehdottoman tärkeitä uuden SARS-epidemian estämiseksi. Vasta-aineet, jotka tunnistavat erityisesti SARS-CoV:n piikki- ja nukleokapsidiproteiinit, voivat tarjota nopean seulontamenetelmän, jonka avulla viruksen saaneet potilaat voidaan tunnistaa ja eristää tarkasti infektion alkuvaiheessa. Tästä syystä kasvatimme peptidien avulla polyklonaalisia vasta-aineita SARS-CoV:n piikkiproteiinia vastaan ja polyklonaalisia vasta-aineita SARS-CoV:n nukleokapsidiproteiinia vastaan käyttäen 6Â His:n nukleokapsidiproteiinia. Western blot -analyysi ja immunofluoresenssivärjäys osoittivat, että nämä vasta-aineet tunnistivat spesifisesti SARS-CoV:n.

**Tulos**

SARS-CoV-piikin ja nukleokapsidiproteiinin vasta-aineiden osoittaminen

**Esimerkki 1.1736**

Influenssavirustartunnat ovat erittäin vakava kansanterveysongelma. Tällä hetkellä ei ole olemassa vakiintuneita biomarkkereita, jotka tukisivat hengitystievirusinfektioiden ja ennen kaikkea vakavan IV-taudin diagnosointia. Eläinmalleilla tehtävät tutkimukset ovat erittäin tärkeitä, jotta voidaan ymmärtää biologisia, geneettisiä ja ympäristötekijöitä, jotka vaikuttavat vakavaan infektiotautiin, ja validoida ihmisillä tehdyistä tutkimuksista saatuja biomarkkeriehdokkaita. Hiiri-ihmisvertailuja heikentää kuitenkin usein se, että eläintutkimuksissa keskitytään infektoituneisiin keuhkoihin, kun taas ihmisillä lähes kaikissa tutkimuksissa käytetään potilaiden perifeeristä verta. Lisäksi ihmistutkimuksissa ei oteta huomioon geneettistä taustaa muuttujana, vaikka ihmispopulaatiot ovat geneettisesti hyvin erilaisia. Sen vuoksi tässä tutkimuksessa suoritimme lajienvälisen geeniekspressiotutkimuksen ihmispotilaiden perifeerisestä verestä ja geneettisesti erittäin monimuotoisesta Collaborative Cross (CC) -hiiripopulaatiosta IV-infektion jälkeen. Tuloksemme osoittavat, että yksittäisten geenien geeniekspression muutokset ovat hyvin samankaltaisia hiirillä ja ihmisillä. Ihmisillä eniten säännellyt geenit olivat myös hiirillä eri tavoin säänneltyjä. Johtopäätöksenä voimme todeta, että hiiri on erittäin arvokas in vivo -mallijärjestelmä sellaisten geeniehdokkaiden validoimiseksi ja löytämiseksi, joita voidaan käyttää biomarkkereina ihmisillä. Lisäksi hiiritutkimukset mahdollistavat ihmisillä tehtyjen havaintojen vahvistamisen hyvin kontrolloidussa koejärjestelmässä, mikä lisää valtavasti arvoa ihmisen geeniehdokkaiden ilmentymisen ja toiminnan ymmärtämiselle.

**Tulos**

Hiiristä ja ihmisistä: isännän vaste influenssavirusinfektioon

**Esimerkki 1.1737**

Vaahtomuovivirukset ovat maailmanlaajuisesti levinneitä retroviruksia, jotka aiheuttavat näennäisesti apatogeenisiä elinikäisiä infektioita. Kissan FV-viruksia (FFV) on eristetty kotikissoista, joilla on samanaikaisia sairauksia, kuten virtsatieoireyhtymiä. Infektoimme kokeellisesti viisi kissaa FFV:llä tutkiaksemme viruksen kinetiikkaa ja tropismia, perifeerisen veren mononukleaarisolujen (PBMC) fenotyyppiä, virtsaparametreja ja histopatologiaa. Havaittiin pysyvää infektiota, jolla oli pääasiassa lymfaattinen tropismi, eikä immunologisia tai hematologisia häiriöitä ollut havaittavissa. Yhdellä kissalla, jolla oli merkittävä negatiivinen korrelaatio lymfosyyttien ja PBMC:n proviirikuorman välillä, ilmeni laajennettu FFV-kudostrooppisuus. Kaikilla kokeellisesti infektoituneilla kissoilla havaittiin merkittävästi lisääntynyttä veren ureatyppipitoisuutta ja ultrarakenteellisia munuaismuutoksia, vaikka kemialliset parametrit eivät olleetkaan normaalialueiden ulkopuolella. Histopatologisia muutoksia havaittiin aivoissa, paksusuolessa ja muissa kudoksissa. Määrittääksemme, onko FFV:llä yhteyttä krooniseen munuaistautiin, seuloimme lisäksi 125 australialaista lemmikkikissaa, joilla oli ja joilla ei ollut CKD:tä, FFV-infektion varalta, ja havaitsimme, että FFV:tä esiintyy paljon vanhemmilla kissoilla, erityisesti uroksilla, joilla oli CKD, vaikkakaan tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä kontrolliryhmiin verrattuna. Akuutti FFV-infektio oli kliinisesti hiljainen, ja vaikka jotkin toimenpiteet osoittivat lieviä muutoksia, FFV-infektiolla ei ollut selvää yhteyttä munuaistautiin.

**Tulos**

Kissan vaahtokarvatulehdus: Kroonista munuaissairautta sairastavien ja sairastamattomien kotikissojen luonnehdinta ja luonnollisen tartunnan esiintyvyys.

**Esimerkki 1.1738**

Lääkeresistenssitilanne on monimutkaistunut kasvien resistenssigeenien vähäisyyden vuoksi, ja tämän haasteen voittaminen on välttämätöntä. Isatis indigoticaa on käytetty haavojen, virusinfektioiden ja tulehdusten hoitoon vuosisatojen ajan. Antimikrobisia peptidejä (AMP) esiintyy kaikissa elämänluokissa prokaryooteista eukaryooteihin. AMP:iden tunnistamiseksi I. indigoticaa tutkittiin uudenlaisella, herkällä ja korkean läpimenon Bacillus subtilis -seulontajärjestelmällä. IiR515:llä ja IiR915:llä havaittiin merkittäviä antimikrobisia vaikutuksia useisiin bakteeri- (Xanthomonas oryzae, Ralstonia solanacearum, Clavibacter michiganensis ja C. fangii) ja sienipatogeeneihin (Phytophthora capsici ja Botrytis cinerea). Pyyhkäisyelektronimikroskooppi- ja sytometrinen analyysi paljasti näiden peptidien mahdollisen mekanismin, joka oli bakteerin solukalvon kohdistaminen ja häiritseminen. Tätä mallia tukivat myös kalvon juoksevuuden ja sähköisen potentiaalin analyysit. Hemolyyttiset aktiivisuusmääritykset osoittivat, että nämä peptidit voivat toimia potentiaalisena lähteenä kliinisten lääkkeiden kehittämisessä. Yhteenvetona voidaan todeta, että kasviperäiset uudet AMP:t IiR515 ja IiR915 ovat tehokkaita biotorjunta-aineita, ja niitä voidaan käyttää raaka-aineina lääkekehityksen alalla.

**Tulos**

Solukalvoja häiritsevät antimikrobiset peptidit Isatis indigotica Fortune -kasvintuhoojasta, joka on eristetty Bacillus subtilis -ekspressiojärjestelmällä.

**Esimerkki 1.1739**

SARS-koronaviruksen, H5N1-, H1N1- ja H1N1-viruksen sekä äskettäin H7N9-influenssaviruksen kaltaisten taudinaiheuttajien aiheuttamat uudet tartuntataudit ovat aiheuttaneet merkittävää kuolleisuutta ja sairastavuutta ihmisissä. Infektiosta toipuneiden henkilöiden neutraloivat vasta-aineet antavat terapeuttisen suojan muille saman taudinaiheuttajan tartunnan saaneille henkilöille. Eloonjääneitä ei kuitenkaan aina ole saatavilla plasman toimittamiseen tai monoklonaalisten vasta-aineiden kloonaamiseen. Rhesusmakakoiden ja ihmisten genomi ja immunoglobuliinigeenit ovat hyvin homologisia, joten tutkimme, voitaisiinko tuottaa neutraloivia mAb:itä, jotka ovat hyvin homologisia ihmisten vastaaviin (human-like). Käyttäen H5N1-influenssavirusta mallina immunisoimme ensin rhesusmakakkeja rekombinantti-adenoviruksilla, jotka sisälsivät synteettisen hemagglutiniinia (HA) koodaavan geenin. Seulottuamme immunisoitujen apinoiden B-soluista peräisin olevaa vasta-ainekirjastoa kloonasimme valitut makakoiden immunoglobuliinin raskaan ketjun ja kevyen ketjun muuttuvat alueet ihmisen IgG:n vakioalueelle, jolloin syntyi ihmisen ja makakin välisiä kimeerisiä mAb:itä, jotka olivat yli 97-prosenttisesti homologisia ihmisen vasta-aineiden kanssa. Valitut mAb:t osoittivat voimakasta neutraloivaa vaikutusta H5N1-influenssavirusten kolmea kladeja (0, 1, 2) vastaan. In vivo -suojakokeet osoittivat, että mAb:t suojasivat hiiriä tehokkaasti jopa 3 päivää H5N1-influenssaviruksen tartunnan jälkeen. Erityisesti mAb 4E6 osoitti sub-pikomolaarista sitoutumisaffiniteettia HA:han ja ylivoimaista in vivo -suojaustehokkuutta ilman ruumiinpainon laskua ja ilmeisiä keuhkovaurioita. 4E6:n pakomutaatioiden analyysi osoitti, että vasta-aine 4E6 sitoutui konservoituneeseen epitooppialueeseen, joka sisältää kaksi aminohappoa HA:n globulaarisen pään päällä. Tutkimuksemme osoitti, että neutraloivia mAb:itä voidaan käyttää ihmisillä kiireellisessä varautumisessa uusien influenssainfektioiden tai muiden virulenttien tartuntatautien puhkeamiseen.

**Tulos**

Ihmisen kaltaisten neutraloivien monoklonaalisten vasta-aineiden nopea tuottaminen influenssapandemioiden ja virusperäisten tartuntatautien kiireellisessä varautumisessa.

**Esimerkki 1.1740**

Lontoon kaupungin pormestari ja kaupunginvaltuutetut antoivat määräykset "ruttotartunnan torjumiseksi", joka oli tuolloin leviämässä väestön keskuudessa. Hänen tarkoituksenaan oli, että nämä toimet olisivat "erittäin tarkoituksenmukaisia tautitartuntojen ehkäisemiseksi ja välttämiseksi" (1). Lontoossa oli tuolloin kansanterveydellinen kriisi, jonka tieteellinen perusta oli puutteellinen, sillä rottien ja niiden kirppujen roolia taudin leviämisessä ei tunnettu. Tästä huolimatta yhteisön lääketieteelliset ja poliittiset huippuhenkilöt kohtasivat tämän kriisin hyvillä aikomuksilla. Daniel Defoe teki havainnon, jota voitaisiin soveltaa moniin kansanterveydellisiin toimenpiteisiin niin silloin kuin nykyäänkin: "Talojen sulkemista pidettiin aluksi hyvin julmana ja epäkristillisenä menetelmänä... mutta se oli julkinen etu, joka oikeutti yksityisen ilkivallan" (1). Niin silloin kuin nykyäänkin kansanterveystieteen ja kansanterveystyön käytännön sekä politiikan välillä vallitsi monimutkainen suhde. Käsittelemme tieteen, kansanterveyden ja politiikan välistä suhdetta keskittyen erityisesti tartuntatauteihin. Tiede, kansanterveys ja politiikka eivät ole ainoastaan yhteensopivia, vaan kaikki kolme ovat välttämättömiä kansanterveyden parantamiseksi. Kunkin kansanterveyden osa-alueen edistyminen on yhteydessä muiden osa-alueiden vahvuuteen. Politiikan vaikutus kansanterveyteen muuttuu vaaralliseksi, kun politiikka on ideologian sanelemaa. Politiikka on uhattuna myös silloin, kun se määräytyy yksinomaan tieteen perusteella, eikä siinä oteta huomioon sosiaalisia oloja, kulttuuria, taloutta ja yleistä tahtoa. Kun käytämme sanaa "politiikka", emme viittaa pelkästään puoluepolitiikkaan vaan laajempaan politiikan ja järjestelmien kokonaisuuteen. Vaikka ideologiaa käytetään monin eri tavoin, tässä tapauksessa sillä viitataan yksilöllisiin uskomusjärjestelmiin, jotka voivat värittää henkilön asenteita ja toimia ja jotka eivät välttämättä perustu tieteelliseen näyttöön (2).

**Tulos**

Rutto, kansanterveys ja politiikka 1

**Esimerkki 1.1741**

Systeemifarmakologian uusi aikakausi on mullistanut ihmisen biologian. Sen sovellettavuus, täsmällinen hoito, riittävä vaste ja turvallisuustoimenpiteet sopivat kaikkiin lääketieteellisen/kliinisen käytännön paradigmoihin. Matemaattisten mallien merkitys tautipatologian ja epideomologian ymmärtämisessä tiedostetaan nyt. Suuren läpimenon tekniikoiden tulo ja systeemibiologian kehittyminen ovat johtaneet systeemifarmakogenomiikan syntyyn, ja nyt keskitytään yksilölliseen lääketieteeseen. On kuitenkin joitakin sääntelyyn liittyviä kysymyksiä, jotka on ratkaistava; olemmeko valmiita tähän yleiseen käyttöönottoon? Tässä artikkelissa kerrotaan yksityiskohtaisesti eräistä tartuntatautien farmakogenomiikan ja alan kehityksen välisistä suhteista.

**Tulos**

Järjestelmän farmakogenomiikan soveltaminen tartuntatauteihin

**Esimerkki 1.1742**

Taustaa: Kansanterveydelliset hätätilanteet ovat aiheuttaneet kriittisiä ja usein toistuvia haasteita kansanterveydellisille hätätilanteiden hallintajärjestelmille monissa maissa tällä vuosisadalla. Maailman väkirikkaimpana maana ja toiseksi suurimpana talousmaana Kiinalla oli aiemmin hauras PHEMS-järjestelmä, mutta hallitus ryhtyi voimakkaisiin toimiin PHEMS-järjestelmän rakentamiseksi vuoden 2003 SARS-epidemian jälkeen. Yli vuosikymmenen ponnistelujen jälkeen pyrimme arvioimaan Kiinan PHEMS-järjestelmän parannuksia ja ongelmia vuosina 2002-2012. Menetelmät: Toteutimme kaksi kansallista kyselytutkimuskierrosta ja keräsimme tietoja vuosilta 2002 ja 2012, mukaan lukien kaikki 32 maakunnallista, 139 kunnallista ja 489 piirikunnan CDC:tä. Kunnalliset ja maakunnalliset CDC:t valittiin järjestelmällisellä satunnaisotannalla. Kymmenen vuoden kehityssuuntausten arvioimiseksi valittiin 21 indikaattoria neljästä vaiheesta (valmistautuminen, valmius, reagointi ja toipuminen) CDC:n suorituskyvyn kansallisista arviointikriteereistä. Tulokset: Valmistautumisvaiheessa organisaatio, mekanismit, työvoima ja varastot kaikilla tasoilla ja kaikilla alueilla olivat parantuneet merkittävästi kymmenen vuoden ponnistelujen jälkeen. Valmiusvaiheessa myös valmiudet hätäsuunnitelman laatimiseen paranivat merkittävästi saman ajanjakson aikana. Reagointivaiheessa internetpohjainen suora raportointi oli 98,8 prosenttia, ja selviytymispisteet olivat lähes täydet kymmenen pistettä vuonna 2012. Toipumisvaiheessa valmiudet olivat yleisesti ottaen odotettua heikommat. Johtopäätökset: Kiinan PHEMS-järjestelmä on parantunut valmistelu-, valmius- ja reagointivaiheessa, mutta toipumisvaihe oli edelleen heikko eikä se pystynyt täyttämään kriisinhallinnan ja ennaltaehkäisevän hallinnon vaatimuksia. Lisäksi läntisen alueen ja maakuntien CDC:t jäivät jälkeen useimmissa indikaattoreissa. Tulevaisuuden ensisijaisiin tavoitteisiin olisi kuuluttava toipumisvaiheen kehittäminen, suljetun palautekierron luominen ja läntisen alueen ja maakuntien CDC:iden valmiuksien vahvistaminen.

**Tulos**

Kansanterveyden hätätilanteiden hallintajärjestelmä Kiinassa: suuntaukset vuodesta 2002 vuoteen 2012

**Esimerkki 1.1743**

Vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) aiheuttava koronavirus (CoV), SARS-CoV, koodaa kahta suurta polyproteiinia (pp1a ja pp1ab), jotka kaksi virusproteaasia prosessoi kypsiksi ei-rakenteellisiksi proteiineiksi (nsp). Monilla näistä nsp:istä on olennainen rooli viruksen replikaatiossa, mutta useilla niistä ei ole määriteltyä tehtävää, ja niiden aminohapposekvenssit ovat ainutlaatuisia CoV-perheelle. Yksi tällainen proteiini on SARS-CoV:n nsp1, joka prosessoidaan sekä pp1a:n että pp1ab:n N-terminaalista. Kypsä SARS-CoV-proteiini on läsnä soluissa useita tunteja infektion jälkeen, ja se lokalisoituu viruksen replikaatiokompleksiin, mutta sen tehtävä viruksen elinkaaressa on edelleen tuntematon. Lisäksi nsp1-sekvenssit poikkeavat suuresti toisistaan eri CoV-perheissä, ja on esitetty, että tämä johtuu siitä, että nsp1:llä on erityinen tehtävä, joka liittyy viruksen ja isäntäsolun välisiin vuorovaikutuksiin, tai että se toimii isäntäsoluille ominaisena virulenssitekijänä. SARS-CoV nsp1:n rakenteellisten ja biofysikaalisten tutkimusten aloittamiseksi on kehitetty rekombinantti-ilmentymisjärjestelmä ja puhdistusprotokolla, joiden avulla on saatu milligrammamääriä erittäin puhdasta SARS-CoV nsp1:tä. Puhdistettu proteiini karakterisoitiin käyttämällä sirkulaaridikroismia, kokopoissulkukromatografiaa ja monikulmaista valonhajotusta.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen ei-rakenteellisen proteiinin 1 ilmentäminen, puhdistaminen ja karakterisointi, rekombinantti

**Esimerkki 1.1744**

Kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen viruksen (FIPV) oletettiin syntyvän mutaatioista kaikkialla esiintyvän ja suurelta osin ei-patogeenisen kissan suolistoperäisen koronaviruksen (FECV) 3c:ssä. Tuoreessa tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että kolmasosalla FIPV-isolaateista on ehjä 3c, ja ehdotettiin, että se ei osallistu pelkästään FIP:hen, vaan on välttämätön suolistossa tapahtuvalle replikaatiolle. Näiden olettamusten vahvistamiseksi 27 uloste- ja 32 FIP-koronavirus-isolaattia saatiin suurkaupungin eläinsuojasta vuosina 2008-2009 peräisin olevista tai adoptoiduista kissoista, ja niiden 3a-c-, E- ja M-geenit sekvensoitiin. Neljässäkymmenessä prosentissa FIP-kudoksista saaduista koronavirusisolaateista 3c-geeni oli ehjä, kun taas 60 prosentissa oli mutaatioita, jotka typistivät geenituotetta. Terveiden kissojen ulosteperäisten isolaattien 3c-geenit olivat aina ehjiä. FIP-tautiin sairastuneista kudoksista peräisin olevat koronavirukset aiheuttivat johdonmukaisesti FIP:n, kun niitä annettiin joko oronasaalisesti tai intraperitoneaalisesti (i.p.), riippumatta niiden 3c-geenien toiminnallisesta tilasta, mikä vahvisti niiden olevan FIPV:tä. Sitä vastoin terveiden kissojen ulosteen isolaatit olivat infektiivisiä oronasaalisen tartunnan jälkeen ja erittyivät runsaasti ulosteessa aiheuttamatta tautia, kuten FECV:ltä odotetaan. Vain yksi kolmesta kissasta eritti FECV:tä ulosteeseen i.p.-tartunnan jälkeen, mikä osoittaa, että FECV:t voivat lisääntyä systeemisesti, mutta vaikeasti. FIPV:t, joiden 3c-geeni on mutatoitunut, eivät erittyneet ulosteeseen oronasaalisen tai i.p.-inokulaation jälkeen, kun taas FIPV:t, joiden 3c-geeni on ehjä, erittyivät ulosteeseen oronasaalisen mutta ei i.p.-inokulaation jälkeen. Näin ollen ehjä 3c-geeni näyttää olevan välttämätön suolistossa tapahtuvalle replikaatiolle. Vaikka FIPV:t, joilla oli ehjä 3c-geeni, erittyivät ulosteeseen oronasaalisen inokulaation jälkeen, näiden kissojen ulostevirus ei ollut tarttuva muille kissoille. Yritykset tunnistaa mahdollisia FIP-mutaatioita 3a:ssa, 3b:ssä, E:ssä ja M:ssä olivat negatiivisia. FIPV:iden 3c-geeni sisälsi kuitenkin paljon enemmän ei-synonyymisiä aminohappomuutoksia 3c-proteiinin kolmanneksessa kuin FECV:iden 3c-geeni, vaikka se vaikutti ehjältä. Yritys jäljittää FIPV-isolaatteja turvakodissa esiintyviin suolistoperäisiin kantoihin onnistui vain osittain, koska turvakodin kissat ja kissanpennut olivat peräisin laajalta alueelta, asumisolosuhteista ennen hankintaa ja nopeasta liikkumisesta turvakodin sisällä. Ei löytynyt todisteita, jotka olisivat tukeneet hiljattain esitettyä teoriaa, jonka mukaan FIPV- ja FECV-virukset ovat geneettisesti erillisiä.

**Tulos**

Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus: Kissan coronavirus 3c -geenin rooli suolistotropismissa ja patogeenisyydessä kotimaisten ja adoptoitujen turvakotikissojen isolaattien perusteella.

**Esimerkki 1.1745**

Tausta ja tavoitteet: C-hepatiittivirukseen (HCV) liittyvä maksasairaus etenee nopeammin henkilöillä, joilla on samanaikainen tartunta ihmisen immuunikatoviruksen 1 (HIV) kanssa, vaikka taustalla olevia immunologisia mekanismeja ei tunneta. Tutkimme, onko HCV:n ja HIV:n yhteisinfektion saaneiden henkilöiden maksassa HIV-spesifisiä T-soluja, jotka edistävät maksatulehdusta sivullisen immuunivasteen kautta. Menetelmät: HCV-monoinfektoituneiden ja HCV/HIV-yhteisinfektoituneiden henkilöiden maksan sisäisten lymfosyyttien ex-vivo-sisäisiä immuunivasteet HIV- ja HCV-antigeeneille arvioitiin polykromaattisella virtaussytometrialla. Tulokset: HCV/HIV-maksabiopsioissa oli samanlainen lymfosyyttitiheys mutta pienempi CD4+-T-solujen osuus kuin HCV-biopsioissa. Koinfektiossa havaittiin maksan sisäisiä HIV-spesifisiä CD8 + ja CD4 + T-soluja, jotka tuottivat IFN-c:tä ja TNF-a:ta, ja niiden esiintymistiheys oli verrattavissa HCV-spesifisiin soluihin. Koinfektoituneilla henkilöillä virusspesifiset CD8 + T-solut tuottivat enemmän fibrogeenista sytokiinia TNF-a. Sekä mono- että yhteisinfektoituneilla henkilöillä maksan sisäiset HCV-spesifiset T-solut olivat heikosti toimivia verrattuna HIV-spesifisiin T-soluihin. Yhteisinfektiossa HAART ei liittynyt maksan sisäisten CD4+-T-solujen rekonstituutioon, ja siihen liittyi sekä HIV- että HCV-spesifisten maksan sisäisten sytokiinivasteiden väheneminen.

**Tulos**

HIV-spesifiset T-solut kerääntyvät maksaan HCV/HIV-yhteisinfektiossa.

**Esimerkki 1.1746**

Please cite this article as: McKenney, The effective use of telemedicine to save lives and maintain structure in a healthcare system: Current response to COVID-1, American Journal of Emergency Medicine (2020), https://doi.Journal Pre-proof J o u r n a l P r e -p r o o f The Effective Use of Telemedicine to Save Lives and Maintain Structure in a Healthcare System: Current Response to COVID-19 Journal Pre-proof J o u r n a l P r e -p r o o f Koko COVID-19-kriisin vastatoimien ajan monet terveydenhuollon laitokset ovat lisänneet televiestinnän käyttöä. Lääketieteellisistä oppilaitoksista residenssiohjelmiin, potilasvuorovaikutuksesta kotona oleviin ja karanteenissa oleviin, virtuaalinen viestintä tarjoaa turvallisen tavan jatkaa velvollisuuksiamme tämän pandemian aikana. POTUS:n mukaan (17. maaliskuuta 2020) telelääketiede, jossa HIPAA-säännöksiä on lievennetty, on nyt hyväksytty tapa kommunikoida lääkäreiden ja potilaiden välillä niille, joilla on Medicare. 1 Telelääketiede suojaa sekä lääkäriä että potilasta, estää COVID-19:n mahdollisen leviämisen ja mahdollistaa samalla potilaan hoidon jatkumisen. Nyt on elintärkeää käyttää televiestintää käytännöllisesti ja tehokkaasti terveydenhuoltojärjestelmän vakauttamiseksi. Lääketieteelliset oppilaitokset ovat viime aikoina siirtäneet opetussuunnitelmansa jatkumaan verkossa. Kun AAMC suosittelee "väliaikaista keskeyttämistä lääketieteen opiskelijoiden osallistumisesta mihin tahansa toimintaan, johon liittyy potilas(t)", virtuaalinen koulutus mahdollistaa jatkuvan kehityksen, mutta noudattaa silti sosiaalista etäisyyttä. 2,3 Verkkoneuvotteluissa on ominaisuuksia, kuten audio-video, näytön jakaminen, suuret kirjautumiskapasiteetit ja chat-toiminnot, joiden avulla opiskelijat ja opettajat voivat säilyttää tavanomaisen opetusaikataulunsa. 3 Televiestinnän käyttö on välttämätöntä tiedon ja tieteellisten päivitysten levittämiseksi ja tieteellisten konferenssien ja kokousten häiriöiden nopeaksi voittamiseksi. Televiestintä ja virtuaalioppiminen voivat tarjota lääketieteellistä opetusta ja koulutusta niille, joiden aikataulut ovat mukautuneet tai haastavat pandemian vaatimusten vuoksi. 3,4 Virtuaalista oppimista voidaan ja pitäisi hyödyntää aamuraportoinnissa, uloskirjautumisessa, M&M:ssä ja viestinnässä riskialueiden henkilökunnan kanssa ilman pelkoa COVID-19-altistumisriskin lisääntymisestä. Sosiaalisen etäisyyden ei tarvitse olla tehokkaan viestinnän kustannuksella, sillä se on itsessään olennaisen tärkeää, jotta tähän kriisiin voidaan vastata tehokkaasti ja tuloksellisesti. Lehti Pre-proof

**Tulos**

Journal Pre-proof Etälääketieteen tehokas käyttö ihmishenkien pelastamiseksi ja terveydenhuoltojärjestelmän rakenteen ylläpitämiseksi: Nykyinen vastaus COVID-1 Telemedisiinin tehokas käyttö ihmishenkien pelastamiseksi ja rakenteiden ylläpitämiseksi terveydenhuoltojärjestelmässä: Nykyinen vastaus COVID-19:ään

**Esimerkki 1.1747**

SARS-CoV-2:n fylogenomianalyysi, joka on saatavilla julkisesti saatavilla olevista tietovarastoista, osoittaa, että on olemassa kolme vallitsevaa virusepisomiryhmää (superklaadeja), jotka liittyvät useimmiten taudinpurkauksiin eri maantieteellisissä paikoissa (Kiina, Yhdysvallat ja Eurooppa). Vaikka SARS-CoV-2:n isolaattien välinen genominen vaihtelu on vähäistä, ei tietojemme mukaan ole selvää, heijastavatko havaitut vaihtelumallit viruksen superklaadeissa SARS-CoV-2:n jatkuvaa sopeutumista vai pelkästään geneettistä ajautumista ja perustajavaikutuksia. Tässä tutkimuksessa analysoimme yli 1100 täydellistä, korkealaatuista SARS-CoV-2:n genomisekvenssiä ja esitämme todisteita siitä, että tällä hetkellä tunnettujen SARS-CoV-2:n pääkladien genomeissa ei ole havaittavissa erillisiä evoluutiomalleja tai -piirteitä. Analyysimme viittaavat siihen, että erilaisten virusepisomien esiintyminen eri maantieteellisissä paikoissa on johdonmukaista perustajavaikutusten ja tämän uuden viruksen nopean leviämisen kanssa. Havaitsimme, että vaikka viruksen lajirajat ylittävä sopeutuminen liittyy tiettyjen proteiineja koodaavien alueiden (mukaan lukien piikkiproteiinin RDB-domeeni) hypervariaabeliuteen, SARS-CoV-2:n episomien välillä vaihtelevammat genomialueet vastaavat 3' ja 5' UTR:ää, mikä viittaa siihen, että tällä hetkellä viruksen proteiineja koodaaviin geeneihin ei pitäisi kohdistua erilaisia sopeutumisen evoluutiopaineita eri viruskannoissa. Vaikka tämä tutkimus ei voi olla ratkaiseva, uskomme, että tässä esitetyt todisteet ovat vahvasti sopusoinnussa sen käsityksen kanssa, että SARS-CoV-2 -isolaattien vinoutuneen maantieteellisen jakautumisen ei pitäisi liittyä tämän uuden patogeenin adaptiiviseen evoluutioon.

**Tulos**

Vertaileva genomiikka osoittaa SARS-CoV-2:n pääkladien välillä olevan vain vähän vaihtelua ja samankaltaisia evoluutiomalleja.

**Esimerkki 1.1748**

Maailmassa, jossa ilmastonmuutos, tartunnanlevittäjien leviäminen, ihmisen toiminta ja taudinaiheuttajien leviäminen eivät noudata rajoja, ihmisen, eläimen ja taudinaiheuttajan välinen rajapinta on muuttunut entistä epämääräisemmäksi. Tämän vuoksi One Health -lähestymistapa tautien valvontaan ja torjuntaan on herättänyt paljon kiinnostusta useilla tieteenaloilla. Tässä järjestelmällisessä katsauksessa arvioidaan nykyistä maailmanlaajuista tutkimusta kotikoirien käytöstä ihmisten tartuntatautien vartijoina ja arvioidaan kriittisesti, miten tätä voidaan soveltaa Kanadassa. Tulokset osoittivat, että korkean ja keskitulotason maissa tehdyt tutkimukset ovat puolueellisia, sillä 35 prosenttia tutkimuksista sisälsi tietoja Latinalaisen Amerikan ja Karibian alueelta, 25 prosenttia Pohjois-Amerikasta ja 11 prosenttia Euroopan ja Keski-Aasian alueelta. Bakteerit olivat eniten tutkittu tartunnanaiheuttajatyyppi, ja seuraavina olivat alkueläimet, virukset, helmintit ja sienet. Vain kuudessa tutkimuksessa 142:sta kuvattiin Kanadassa esiintyviä tauteja: neljässä tutkittiin erilaisia patogeenejä alkuperäiskansojen yhteisöissä, yhdessä tutkittiin Borrelia burgdorferia Brittiläisessä Kolumbiassa ja yhdessä arboviruksia Quebecissä. Tämän katsauksen tulokset viittaavat siihen, että koirat voisivat olla erinomaisia vartijoita tiettyjen tartuntatautien taudinaiheuttajien varalta Kanadassa, mutta ne jätetään tällä hetkellä huomiotta. Kalifornian seroryhmän virusten, Chikungunya-viruksen, Länsi-Niilin viruksen, Lymen borrelioosin, Rickettsia spp:n, Ehrlichia spp:n ja Dirofilaria immitiksen osalta suositellaan erityisesti lisätutkimuksia koirien vartiointivalvonnan käytöstä.

**Tulos**

Koirat (Canis familiaris) ihmisten tartuntatautien vartijoina ja soveltaminen Kanadan väestöihin: Systemaattinen katsaus

**Esimerkki 1.1749**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektioiden (MERS-CoV) ennaltaehkäisyyn tai hoitoon ei ole tällä hetkellä saatavilla hyväksyttyjä rokotteita tai pienimolekyylisiä hoitoja. MERS-CoV:n 3CL-proteaasi on välttämätön viruksen replikaatiolle, joten se on houkutteleva kohde, joka tarjoaa potentiaalisesti tehokkaan keinon kehittää pienimolekyylisiä terapeuttisia aineita MERS-CoV:n torjumiseksi. Kuvaamme tässä MERS-CoV 3CL-proteaasin uudenlaisen inhibiittoriluokan rakenneohjattua suunnittelua ja arviointia, jossa piperidiiniosa on suunnitteluelementti, joka soveltuu hyvin suotuisten subsite-sidontavuorovaikutusten hyödyntämiseen optimaalisen farmakologisen aktiivisuuden ja PK-ominaisuuksien saavuttamiseksi. Yhdisteiden vaikutusmekanismi ja sitoutumiseen liittyvät rakenteelliset tekijät selvitettiin röntgenkristallografian avulla.

**Tulos**

MERS-koronaviruksen 3CL-proteaasin voimakkaiden ja läpäisevien inhibiittoreiden rakenneohjattu suunnittelu, jossa käytetään piperidiiniosaa uutena suunnitteluelementtinä.

**Esimerkki 1.1750**

Tässä artikkelissa tarkastellaan Pariisin koirien sotkun historiaa sen "löytämisestä" 1920-luvun lopulla aina 2000-luvun alun hallintojärjestelmään asti. Erityistä huomiota kiinnitetään pormestari Jacques Chiracin 1980-luvulla toteuttamiin koirankakkaa vastustaviin kampanjoihin. Tässä artikkelissa sijoitetaan koirien sotkujen merkitys ja hallinta osaksi julkisen hygienian ja inhon historiaa ja hyödynnetään julkista hygieniaa, biopolitiikkaa ja hallituksellisuutta käsittelevien teosten näkemyksiä. Artikkelissa osoitetaan, miten Chiracin pyrkimys tuottaa itsesäätelyä harjoittavia ja vastuullisia koiranomistajia valistuksen avulla ei onnistunut saamaan koiranomistajia voittamaan inhoa lemmikkiensä ulosteita kohtaan. Koulutuksen ohella sakottaminen osoittautui tehokkaammaksi hallintostrategiaksi. Pariisin koirien sotkujen historia korostaa eläinten ulosteiden aiheuttamia biopoliittisia ongelmia vuosikymmeniä julkisen hygienialiikkeen huippuhetken jälkeen ja osoittaa, miten ihmisen ja eläimen välinen kumppanuus paljastaa julkista hygieniaa ja uusliberalistista kaupunkihallintoa koskevien hallitustenvälisten lähestymistapojen rajat.

**Tulos**

Koirien "käyntikorttien" torjunta: Julkinen hygienia ja koiramessujen hallinnointi Pariisissa 1920-luvulta lähtien.

**Esimerkki 1.1751**

Taustaa: CTCL-potilaille on tullut useita hoitovaihtoehtoja, mutta mikään hoito ei ole ollut parantava. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että CTCL-solut yliekspressoivat CC-kemokiinireseptoria 4 (CCR4). Menetelmä/pääasialliset tulokset: Tässä tutkimuksessa luotiin CTCL:n ksenograft-malli ja arvioitiin, voidaanko CCR4:n monoklonaalisen vasta-aineen (mAb) h1567:ää parantavaa hoitoa varten käyttää rekombinantti adenoassosioituneen viruksen serotyypin 8 (AAV8) vektorilla, joka ilmentää humanisoitua yksiketjuista vaihtelevaa fragmenttia (scFv)-Fc-fuusiota (scFvFc tai ''minivartaloa''). Ihmisen CCR4+-kasvainta kantavat hiiret, joita hoidettiin kerran h1567:ää koodaavien AAV8-virionien (AAV8-h1567) minivartalon suonensisäisellä infuusiolla, osoittivat in vivo kasvaimen vastaista aktiivisuutta ja elossaoloaikaa. AAV8-h1567-minivirus lisäsi huomattavasti kasvaimeen tunkeutuvien Ly-6G + FccRIIIa (CD16A) + hiiren neutrofiilien määrää kasvaimen ksenotransplanteissa verrattuna AAV8-kontrolliminiviruksella käsiteltyihin hiiriin. Lisäksi CCR4+-kasvainta kantavissa hiirissä, joita oli samanaikaisesti käsitelty AAV8-h1567-minivartalolla ja joihin oli infusoitu ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisia soluja (PBMC), havaittiin merkittävää ihmisen CD16A+CD56+NK-solujen infiltraatiota kasvaimeen. H1567-minivartalo indusoi myös in vitro ADCC-aktiivisuutta sekä hiiren neutrofiilien että ihmisen NK-solujen kautta. Päätelmät/merkitys: Kaiken kaikkiaan tietomme osoittavat, että h1567-minivartalon in vivo kasvainvastainen aktiivisuus välittyy ainakin osittain CD16A + immuunivaikuttajasolujen ADCC-mekanismien kautta. Nämä tiedot osoittavat lisäksi AAV-minivartalogeenin siirtojärjestelmän hyödyllisyyden kasvainvastaisten mAb-ehdokkaiden nopeassa arvioinnissa ja h1567:n tehon mahdollisena uutena CTCL:n hoitomuotona.

**Tulos**

Ihmisen anti-CCR4-minikehon geenisiirto ihon T-solulymfooman hoitoon

**Esimerkki 1.1752**

Kahden äskettäin esiin tulleen ihmisen zoonoottisen virusinfektion, koronaviruksen aiheuttaman vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) ja lintuinfluenssa A:n alatyypin H5N1 patologiaa tarkastellaan ja verrataan kirjallisuuden ja kirjoittajien tutkimien tapausten perusteella. Pneumosyytit ovat infektion ensisijainen kohde, joka johtaa diffuusiin alveolivaurioon. Systeeminen sytokiiniaktivaatio johtaa hemofagosyyttiseen oireyhtymään, lymfaattiseen köyhtymiseen ja luurankolihaskuitujen nekroosiin. Vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä aiheuttaa enemmän fibrosellulaarista intra-alveolaarista organisaatiota, jossa on bbronchiolitis obliterans organizing pneumoniaQ -tyyppinen kuvio ja jossa esiintyy monitumaisia histiosyyttejä ja pneumosyyttejä. H5N1 aiheuttaa fulminantimpaa ja nekrotisoivaa diffuusia alveolivauriota, johon liittyy laikuttaista ja interstitiaalista paucicellulaarista fibroosia. Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus säilyy keuhkoissa jopa toiseen kuukauteen asti, kun taas H5N1 säilyy keuhkoissa jopa kolmanteen viikkoon asti. Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus leviää vereen, virtsaan, ulosteeseen, ruoansulatuskanavaan ja maksaan. Hiljattain on raportoitu H5N1-viruksen mahdollisesta aivotartunnasta ja sen eristämisestä verestä, ruoansulatuskanavasta ja aivo-selkäydinnesteestä. Lisää patologisia tutkimuksia tarvitaan kiireellisesti. D

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän ja lintuinfluenssa A:n alatyypin H5N1 vertaileva patologia - katsaus.

**Esimerkki 1.1753**

Tässä asiakirjassa molekyylikytkentäindeksejä sovellettiin krysiinin ja baikalieiinin suoran kemiluminesenssikäyttäytymisen (CL) teoreettiseen ennustamiseen hiljattain ehdottamallamme diskriminanttifunktiolla. Sitten ehdotettiin uutta CL-järjestelmää krysiinin ja baikalieiinin määrittämiseksi yhdistettynä virtausinjektioanalyysiin. Menetelmä perustui krysiinin ja baikalieiinin hapettamiseen happamalla KMnO 4:llä formaldehydin läsnä ollessa, jolloin syntyi voimakas CL-emissio. Tässä asiakirjassa ehdotettiin uutta mallia uuden CL-analyysijärjestelmän löytämiseksi: ensinnäkin CL-käyttäytymisen teoreettiseksi ennustamiseksi ja toiseksi analyyttisen järjestelmän ehdottamiseksi.

**Tulos**

Krysiinin ja baikalieiinin kemiluminesenssin määrittäminen virtaussuihkutusmenetelmällä krysiinin ja baikalieiinin kemiluminesenssikäyttäytymisen teoreettisen ennustamisen avulla

**Esimerkki 1.1754**

RNA-proteiinikompleksit ovat välttämättömiä tärkeiden solun perusprosessien, kuten kuljetuksen ja lokalisoinnin, välittämisessä. Erityisesti ncRNA-proteiini-interaktioilla on tärkeä rooli posttranskriptiivisessä geenien säätelyssä, kuten mRNA:n lokalisoinnissa, mRNA:n stabiloinnissa, polyadenylaatiossa, splikoinnissa ja translaatiossa. Kokeelliset menetelmät RNA-proteiini-interaktioiden ennustamisongelman ratkaisemiseksi ovat edelleen kalliita ja aikaa vieviä. Tässä esittelemme RPI-Predin (RNA-proteiini-interaktioennustin), uuden tukivektorikoneeseen perustuvan menetelmän, jolla ennustetaan proteiini-RNA-interaktiopareja sekä sekvenssien että rakenteiden perusteella. Tulokset osoittavat, että RPI-Pred pystyy ennustamaan RNA-proteiini-vuorovaikutusparit oikein ∼94 %:n ennustustarkkuudella, kun käytetään sekvenssiä ja kokeellisesti määritettyjä proteiini- ja RNA-rakenteita, ja ∼83 %:n ennustustarkkuudella, kun käytetään sekvenssiä ja ennustettuja proteiini- ja RNA-rakenteita. Lisäksi ehdottamamme menetelmä RPI-Pred oli muita olemassa olevia menetelmiä parempi ennustamalla enemmän kokeellisesti validoituja ncRNA-proteiini-vuorovaikutuspareja eri organismeista. RPI-Predin parantuneen suorituskyvyn perusteella sovellimme menetelmäämme edelleen ncRNA-proteiini-vuorovaikutusverkostojen luotettavaan rakentamiseen. RPI-Pred on julkisesti saatavilla osoitteessa: http://ctsb.is.wfubmc.edu/projects/rpi-pred.

**Tulos**

RPI-Pred: ncRNA-proteiinien vuorovaikutuksen ennustaminen sekvenssi- ja rakennetiedon avulla.

**Esimerkki 1.1755**

Muita heikennettyjä tuhkarokkorokotteita kehitettiin yli 50 vuotta sitten, ja niitä on käytetty kaikkialla maailmassa. Tuhkarokkorokote-ehdokkaita on kehitetty, ja ne ilmentävät useita heterologisia viruksen suojaavia antigeenejä. Immunogeenisuus ja suojaava vaikutus on vahvistettu koe-eläimillä: siirtogeenisillä hiirillä, puuvilla-rotilla ja kädellisillä. Tuhkarokkorokotepohjaisten vektoroitujen rokotekandidaattien viimeaikaista kehitystä on tarkasteltu, ja joitakin tietoja hengitysteiden synktioviruksen proteiineja ilmentävistä rekombinantti-tuhkarokkorokotteista on esitetty ja niistä on keskusteltu.

**Tulos**

Heterologisia virusantigeenejä ilmentävä rekombinantti tuhkarokko AIK-C -rokotekanta.

**Esimerkki 1.1756**

Tavoitteet: Arvioida, miten sairaanhoitajat noudattavat vakiovarotoimia, ja analysoida tekijöitä, jotka vaikuttavat noudattamiseen. Menetelmät: Tutkimusaineisto kerättiin kolmen kuukauden aikana kesäkuusta syyskuuhun 2007. Tutkimuksessa käytettiin kyselytutkimusmenetelmää. Yhteensä 1500 satunnaisesti valittua rekisteröityä sairaanhoitajaa 18 sairaalasta Hunanissa, Kiinassa, täytti kyselylomakkeet. Tulokset: Tutkimukseen osallistuneista 1500 sairaanhoitajasta 1444 palautti kelvolliset kyselylomakkeet. Tutkimukseen osallistuneiden sairaanhoitajien havaittiin noudattavan tavanomaisia varotoimia heikosti. Enimmäispistemäärän ollessa 80 kaikkien sairaanhoitajien noudattamista koskevan kokonaispistemäärän kvartiiliväli oli 48,29 (ylempi kvartiili 76,36, alempi kvartiili 28,07), jonka täytti 64,7 prosenttia osallistujista. Eniten vaatimustenmukaisuuteen vaikuttivat seuraavat tekijät: vakiovarotoimien koulutus (odds ratio (OR) 2,17, 95 %:n luottamusväli 1,85-2,55) ja tietämys (OR 1,94, 95 %:n luottamusväli 1,01-3,41), ja seuraavaksi eniten sairaalan luokka (OR 1,61, 95 %:n luottamusväli 1,79-1,41).86), terävien instrumenttien hävittämislaatikon olemassaolo osastolla (OR 1,43, 95 % CI 1,10-3,41), yleinen itsetehokkuus (OR 1,29, 95 % CI 1,04-1,59), altistumiskokemus (OR 0,69, 95 % CI 0,56-0,85) ja osasto, jolla hoitaja työskenteli (OR 1,24, 95 % CI 1,05-1,46). Päätelmät: Asianomaisten viranomaisten ja sairaalainfektioiden valvontaosaston olisi kiinnitettävä enemmän huomiota siihen, että sairaanhoitajat noudattavat tavanomaisia varotoimia. Vakiomääräisten varotoimenpiteiden koulutusta olisi tehostettava, ja olisi tarjottava riittävästi käytännön henkilökohtaisia suojavarusteita sairaalainfektioiden vähentämiseksi ja potilaiden ja hoitohenkilökunnan terveyden suojelemiseksi. ß

**Tulos**

Tekijät, jotka vaikuttavat hoitotyön vakiovarotoimien noudattamiseen.

**Esimerkki 1.1757**

Virukset ovat solunsisäisiä loisia, joiden lisääntyminen riippuu isännän tarjoamista tekijöistä. Soluproteiini GBF1 on kriittinen polioviruksen replikaatiolle. Tässä osoitamme, että GBF1:n vaikutus viruksen replikaatioon eroaa sen tunnetuista toiminnoista infektoitumattomissa soluissa. Normaalisti GBF1 aktivoi Arf GTPaaseja, jotka ovat välttämättömiä COPI-kuljetusvesikkelien muodostamiseksi. GBF1:n toimintaa säätelevät p115 ja Rab1b. Polioinfektoituneissa soluissa p115 kuitenkin hajoaa, eikä p115:n tai Rab1b:n tyrmäys vaikuta viruksen replikaatioon. Poliovirusinfektio on hyvin herkkä BFA:lle, joka on GBF1:n aiheuttaman Arf-aktivaation estäjä. BFA kohdistuu GBF1:n katalyyttiseen Sec7-domeeniin. BFA:n aiheuttama polioreplikaation esto kuitenkin pelastuu, jos ilmentää vain GBF1:n N-terminaalista aluetta, josta Sec7-domeeni puuttuu. BFA:lle vastustuskykyisen polioviruksen replikaatio BFA:n läsnä ollessa ei ole kytketty Arf-aktivaatioon, mutta on riippuvainen GBF1:stä. Näin ollen tämän viruksen replikaatiolle välttämättömän proteiinin tehtävä(t) voidaan erottaa solun aineenvaihdunnassa tarvittavista tehtävistä.

**Tulos**

Polioviruksen replikaatio vaatii ArfGEF GBF1:n N-terminaalia mutta ei katalyyttistä Sec7-domeenia.

**Esimerkki 1.1758**

Useat virukset muokkaavat solujen geeniekspressiota kiihdyttämällä globaalisti lähetti- RNA:n (mRNA) hajoamista. Toisin kuin nisäkkäiden mRNA:n hajoamisen perusentsyymit, jotka kohdistuvat suurelta osin mRNA:n 5 ja 3 päähän, virukset käyttävät sen sijaan endonukleaaseja, jotka pilkkovat kohteensa sisäisesti. Tämän oletetaan inaktivoivan mRNA:ta nopeammin ja säilyttävän samalla valikoivan tehon, mahdollisesti käyttämällä kohdistusmotiivia (-motiiveja). Miten mRNA:n endonukleaasispesifisyys saavutetaan nisäkässoluissa, on kuitenkin vielä suurelta osin ratkaisematta. Tässä tutkimuksessa paljastamme Kaposin sarkoomaan liittyvän herpesviruksen (KSHV) koodaaman SOX-endonukleaasin kohteen tunnistamisen ja pilkkomisen biokemiallisen mekanismin taustalla olevat keskeiset piirteet. Käyttämällä puhdistettua KSHV:n SOX-proteiinia rekonstruoimme pilkkomisreaktion in vitro ja paljastimme, että SOX:llä on vahva, sekvenssispesifinen RNA-sitoutuminen jäänteisiin, jotka ovat lähellä pilkkomiskohtaa ja jotka on esitettävä tietyssä rakenteellisessa kontekstissa. SOX:n sitoutumisen voimakkuus sanelee pilkkoutumisen tehokkuuden, mikä tarjoaa selityksen soluissa havaitulle mRNA-herkkyyden laajuudelle. Tärkeää on, että osoitamme, että pilkkoutumiskohdan spesifisyys ei edellytä ylimääräisiä solun kofaktoreita, kuten aiemmin on ehdotettu. Virusendonukleaasit voivat siis käyttää RNA:n sekvenssin ja rakenteen yhdistelmää kaapatakseen laajan joukon mRNA-kohteita säilyttäen samalla selektiivisyyden.

**Tulos**

Kaposin sarkoomaan liittyvän herpesviruksen endonukleaasi SOX:n RNA:n pilkkomisen tehokkuutta ohjaa kohdekohtainen sitoutuminen.

**Esimerkki 1.1759**

Streptococcus mutans on bakteeri, joka aiheuttaa hammaskariesta ja on resistentti batsitrasiinille. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää S. mutansin mbrABCD:hen liittyvä masitrasiiniresistenssimekanismi. Transkriptomitiedot osoittivat, että 33 geenin ilmentymistasot indusoituivat yli kaksinkertaisiksi basitrasiinin vaikutuksesta. Ylössäätyneistä geeneistä valittiin 14 geeniä, ja näiden geenien vialliset mutantit rakennettiin niiden herkkyyden mittaamiseksi batsitrasiinille. Mutanteista ainoastaan mbrA- tai mbrB-puutteelliset mutantit olivat 100-121-kertaisesti herkempiä batsitrasiinille kuin villityyppikanta. Lisäksi mbrC- ja mbrD-geenien tyrmäys poisti batsitrasiinin aiheuttaman mbrAB:n nousun. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sekä mbrC- että mbrD-geenejä tarvitaan mbrAB:n säätelyyn, joka antaa S. mutans -bakteerille basitrasiinille vastustuskykyisen fenotyypin.

**Tulos**

Bakinitrasiini säätelee mbrAB-transkriptiota mbrCD:n välityksellä, jotta Streptococcus mutans saa aikaan bakinitrasiiniresistenssin.

**Esimerkki 1.1760**

RSV-infektioon liittyy tyypillisesti sekundaarinen bakteeri-infektio. Oletamme, että paikallinen hengitysteiden immuunivaste RSV:tä vastaan vaikuttaa satunnaisesti antibakteerisesti. Käyttämällä koordinoitua proteomiikka- ja metagenomiikka-analyysiä analysoimme samanaikaisesti ylähengitysteiden mikrobistoa ja proteomeja ja määrittelimme suoran antibakteerisen aktiivisuuden RSV-infektoituneiden lasten hengitysteiden eritteissä. Tässä raportoimme, että streptokokkien runsaus hengitysteissä oli suurempi RSV-infektion aikaan kerätyissä näytteissä verrattuna kuukautta myöhemmin kerättyihin näytteisiin. RSV-infektioon liittyy neutrofiilien virtaus hengitysteihin ja degranulaatio, ja sille on ominaista tunnetusti antibakteerista aktiivisuutta omaavien proteiinien, kuten BPI:n, EPX:n, MPO:n ja AZU1:n, yliekspressio. RSV-infektoituneiden lasten hengitysteiden eritteillä on huomattavasti suurempi antibakteerinen aktiivisuus kuin RSV-negatiivisilla kontrolleilla. Tämä RSV:hen liittyvä neutrofiilien välittämä antibakteerinen vaste hengitysteissä näyttää toimivan säätelymekanismina, joka moduloi bakteerien kasvua RSV-tartunnan saaneiden lasten hengitysteissä.

**Tulos**

Hengitysteiden syncytialviruksen aiheuttamalla hengitysteiden vasteella on satunnaisia antibakteerisia vaikutuksia.

**Esimerkki 1.1761**

Tässä tutkimuksessa käytettiin teknologian hyväksyntämallia (TAM) tarkasteltaessa veronmaksajien hyväksyntää veroilmoituksen jättämiseen Internetissä. Tutkimuksessa arvioitiin ja arvioitiin 141 kokeneelta taiwanilaiselta veronmaksajalta kerättyjen tietojen perusteella järjestelmän hyväksyntää ja laadun ennakkoedellytysten vaikutusta veronmaksajien kokemaan hyödyllisyyteen (PU) ja koettuun helppokäyttöisyyteen (PEOU). Tulokset osoittivat, että Internet-veroilmoitusjärjestelmän malli hyväksyttiin kohtuullisen hyvin. Kolme tärkeää havaintoa ovat seuraavat. Ensinnäkin TAM osoittautuu päteväksi malliksi selittämään veronmaksajien hyväksyntää Internet-veroilmoitusjärjestelmälle. Samalla PU on vaikuttanut enemmän kuin PEOU veronmaksajien aikomukseen käyttää järjestelmää. Toiseksi, PU:hen vaikuttavat myönteisesti sellaiset tekijät kuin tietojärjestelmän laatu (ISQ), tiedon laatu (IQ) sekä koettu uskottavuus (PC). Kolmanneksi IQ:lla on myönteinen vaikutus PEOU:hun. Tutkimustulosten perusteella pohditaan vaikutuksia ja rajoituksia mahdollisia tulevia tutkimuksia varten. D 2005 Elsevier Inc. Kaikki oikeudet pidätetään. Avainsanat: Hyvät ja huonot uutiset: Teknologian hyväksyntämalli (TAM); DeLonen ja McLeanin malli (D&M-malli); Internet-veroilmoituksen hyväksyntä 0740-624X/$ - katso etusivu D

**Tulos**

Empiirinen tutkimus laadun ennakkoedellytysten vaikutuksesta siihen, miten veronmaksajat hyväksyvät veroilmoituksen tekemistä Internetissä koskevat järjestelmät.

**Esimerkki 1.1762**

Taustaa: Virusinfektiot aiheuttavat usein valtavia kansanterveydellisiä ongelmia ja taloudellisia rasitteita. Vaikka rokotteita tai viruslääkkeitä on saatavilla, henkilökohtaista hygieniaa pidetään tehokkaana keinona torjua virusinfektioita. Vihreän teen katekiinien, erityisesti epigallokatekiini-3-gallaatin (EGCG), tiedetään vaikuttavan voimakkaasti viruslääkkeisiin. Tässä tutkimuksessa arvioimme vihreän teen uutetta turvallisena henkilökohtaisena hygieniana virusinfektioita vastaan. Tulokset: Käyttäen influenssavirusta A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) mallina tarkastelimme vihreän teen uutteen (GTE) virusta inaktivoivan aktiivisuuden kestoa pitkäaikaisessa säilytyksessä eri lämpötilaolosuhteissa. Jopa 56 päivän säilytyksen jälkeen eri lämpötiloissa 0,1 % GTE inaktivoi täysin 10 6 PFU:n viruksen (6 log 10 -vähennys), ja 0,01 % ja 0,05 % GTE johti 2 log 10 -vähennykseen virustittereissä. Kun GTE:tä täydennettiin antioksidanttina 2 %:lla sitruunahappoa, 0,1 %:lla natriumbentsoaattia ja 0,2 %:lla askorbiinihappoa, GTE:n inaktivoiva aktiivisuus heikkeni tilapäisesti varastoinnin aikaisempina ajankohtina. GTE:n antiviraalinen aktiivisuus palautui kuitenkin tasaisesti samalle tasolle kuin samoilla GTE:n pitoisuuksilla ilman lisäaineita, mikä pidensi tehokkaasti virussidisen toiminnan kestoa pidemmällä aikavälillä. Kryo-EM- ja DLS-analyysit osoittivat, että viruspartikkelien kokonaiskoko kasvoi hieman GTE-käsittelyn vaikutuksesta. Tulokset viittaavat siihen, että GTE:n viruksentorjunta-aktiivisuus välittyy katekiinien oksidatiivisesta ristisidoksesta virusproteiineihin ja viruskalvojen fysikaalisten ominaisuuksien muutoksesta. Päätelmät: GTE:n antiviraalisten vaikutusten kestävyyttä tutkittiin liuos- ja jauurityyppisinä pidempien ajanjaksojen ajan eri lämpötilaolosuhteissa käyttäen ihmisen influenssa A/H1N1-virusta. GTE lisäaineineen osoitti voimakasta virusta inaktivoivaa aktiivisuutta, mikä johti virustitterien vähenemiseen yli 4 log 10:llä myös sen jälkeen, kun sitä oli säilytetty jopa kaksi kuukautta useissa eri lämpötiloissa. Nämä tiedot viittaavat siihen, että GTE-pohjaiset viruslääkkeet voitaisiin muotoilla turvalliseksi ja ympäristöystävälliseksi henkilökohtaiseksi hygieniaksi virusinfektioita vastaan.

**Tulos**

Vihreän teen uutteen arviointi turvallisena henkilökohtaisena hygieniana virusinfektioita vastaan

**Esimerkki 1.1763**

ADP-ribosylaatiotekijä (ARF) -perhe, joka koostuu pienimolekyylisistä guaniininukleotidia sitovista (G) proteiineista, kontrolloi kalvoliikennettä ja organellien rakennetta, ja jokaista jäsentä säädellään GTP:n sitomisen ja GTP:n hydrolyysin syklin kautta, jotka vastaavasti aktivoivat ja inaktivoivat G-proteiinia 1,2 . ARF:illä on useita tärkeitä tehtäviä, kuten sellaisten päällysproteiinien rekrytointi, jotka edistävät lastin lajittumista vesikkeleihin, sellaisten entsyymien, kuten fosfatidylinositoli (PtdIns) -kinaasien, rekrytointi ja aktivointi, jotka muuttavat kalvon lipidikoostumusta, sekä vuorovaikutus sytoskelettitekijöiden kanssa (TAULUKKO 1) . Nisäkkäiden ARF-proteiineja on kuusi, jotka voidaan jakaa kolmeen luokkaan sekvenssihomologian perusteella: Luokka I (ARF1, ARF2 ja ARF3), luokka II (ARF4 ja ARF5) ja luokka III (ARF6) (KUVA 1) . Luokan II ARF:t syntyivät eläinsolujen evoluution loppuvaiheessa, mahdollisesti metazoalaisissa, mutta luokan I ARF:t ovat hyvin konservoituneita ja niitä esiintyy kaikissa tähän mennessä tutkituissa eukaryooteissa. Näin ollen Drosophila melanogasterissa ja Caenorhabditis elegansissa kummassakin luokassa on yksi ARF-ortologi, mutta hiivasta puuttuvat luokan II ARF:t. Kasveilla on luokan I ARF:t ja mahdollisesti myös luokan III ARF:t (BOX 1). Lisäksi on olemassa yli 20 ARF:n kaltaista (ARL) proteiinia, joilla näyttää olevan laajempi tehtävä kuin ARF:illä. Jotkin ARL-proteiinit, kuten ARL1, ARL2 ja ARF:ään liittyvä proteiini 1 (ARFRP1), ovat muinaisia, ja niillä on homologeja kasveissa, hiivassa ja metazoalaisissa, kun taas toiset, kuten ARL11, ovat syntyneet evoluution myöhemmässä vaiheessa, ja niitä esiintyy vain selkärankaisissa 2 . SAR1:tä, jota esiintyy kaikissa tähän mennessä tutkituissa eukaryooteissa, pidetään myös ARF-perheeseen kuuluvana, koska siinä on aminotermiininen amfipaattinen kierre ja koska tämä proteiini on toiminnallisesti samankaltainen ARF1:n kanssa, sillä se rekrytoi päällyskompleksin vesikkelin nuppuuntumisen aikana. ARF-proteiinin toiminnan tutkimista helpotti suuresti ARF:n GTP-sitoutumisen ja GTP-hydrolyysin säätelijöiden varhainen löytäminen. ARF:n guaniininukleotidien vaihtotekijät (GEF:t) sisältävät konservoituneen SEC7-domeenin, joka katalysoi GDP:n vapautumista substraatti-ARF:ista ja GTP:n sitoutumista siihen. GTPaasia aktivoivat proteiinit (GAP) katalysoivat GTP:hen sitoutuneiden ARF:ien hydrolyysiä, ja ne ovat ratkaisevan tärkeitä, koska ARF:ien oma GTP-hydrolyysiaktiivisuus on vähäinen. ARF:n GAP:t sisältävät konservoituneen sinkkisormisen GAP-katalyyttisen domeenin. GEF:ien ja GAP:ien konservoituneet katalyyttiset domeenit ovat helpottaneet näiden ARF-säätäjien tunnistamista kaikissa organismeissa hiivasta ihmiseen. Näiden GEF:ien ja GAP:ien ARF-substraattispesifisyys on kuitenkin edelleen epäselvä, ja on vielä selvittämättä, toimivatko ne myös ARL-proteiineihin. Aiemmin G-proteiinien aktiivisuutta pidettiin lineaarisena signaalireittinä, jossa BKT:hen sitoutunut muoto on inaktiivinen ja GTP:hen sitoutunut muoto käynnistää efektoritoiminnot, kunnes se palaa inaktiiviseen, BKT:hen sitoutuneeseen tilaan. GEF:ien ajateltiin olevan "aktivaattoreita" ja GAP:ien "in-aktivaattoreita", jotka kontrolloivat tätä on-off-kytkintä (KUVA 1c). Viime vuosikymmenen aikana ARF- ja ARL-proteiineilla tehty työ on kuitenkin paljastanut, että niiden Abstrakti | ADP-ribosylaatiotekijä (ARF) -perheen guaniininukleotidisitojaproteiinien (G-proteiinit) jäsenet, mukaan lukien ARF:n kaltaiset (ARL) proteiinit ja SAR1, säätelevät kalvoliikennettä ja organellien rakennetta rekrytoimalla rahtia lajittelevia päällysteproteiineja, muokkaamalla kalvojen lipidikoostumusta ja vuorovaikutuksessa toisten G-proteiinien säätelijöiden kanssa. ARF- ja ARL-proteiineille on ilmaantumassa uusia rooleja, kuten uusia tehtäviä Golgin kompleksissa ja värekarvojen muodostumisessa. Niiden toiminta on tiukan alueellisen kontrollin alaisena, jota välittävät guaniininukleotidien vaihtotekijät (GEF) ja GTPaasia aktivoivat proteiinit (GAP), jotka katalysoivat GTP:n vaihtoa ja hydrolyysiä. Merkittäviä edistysaskeleita on saavutettu niiden toiminnallisten verkostojen ymmärtämisessä, jotka muodostuvat paitsi itse GEF:ien ja GAP:ien myös ARF-proteiinien inaktiivisten muotojen muodostamista verkostoista. www.nature.com/reviews/molcellbio.

**Tulos**

ARF-perheen G-proteiinit ja niiden säätelijät: roolit kalvokuljetuksessa, kehityksessä ja sairauksissa.

**Esimerkki 1.1764**

Kasviperäisistä kasveista peräisin olevien oleohartsien ja eteeristen öljyjen seoksen, nimellä QR448(a), koronaviruksen vastaista vaikutusta tutkittiin in vitro ja in vivo. Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) käsittely QR448(a):lla vähensi virustitteriä mitattuna kahdessa laboratorion isäntäjärjestelmässä, Vero E6 -soluissa ja alkioivissa munissa. QR448(a):n vaikutusta IBV:hen kanoissa tutkittiin myös. Tehokkaimmaksi hoidoksi todettiin QR448(a):n antaminen kanoille 1:20-laimennoksena suihkuttamalla 2 tuntia ennen IBV:n aiheuttamaa haastetta. Hoito vähensi kliinisten oireiden ja vaurioiden vakavuutta linnuissa ja vähensi viruksen RNA:n määrää henkitorvessa. Hoito QR448(a)-valmisteella suojasi kanoja jopa 4 päivän ajan hoidon jälkeen taudin kliinisiltä oireilta (mutta ei tartunnalta) ja vähensi IBV:n leviämistä 14 päivän ajan. QR448(a):n IBV:n vastainen aktiivisuus oli suurempi ennen viruksen kiinnittymistä ja tunkeutumista, mikä osoittaa, että vaikutus on viruksisidinen. Lisäksi QR448(a) tehosi sekä Massachusettsin että Arkansasin tyypin IB-viruksiin, mikä osoittaa, että sen voidaan olettaa tehoavan IBV:hen serotyypistä riippumatta. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen raportti koronavirus IBV:tä vastaan tehoavan viruksentorjuntaseoksen käytöstä in vivo.

**Tulos**

Lintujen koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen herkkyys kasviperäisille oleohartseille ja eteerisille öljyille in vitro ja in vivo.

**Esimerkki 1.1765**

Liikkuvien kohteiden suhteellinen liike on olennainen tutkimuskohde paikkatietotieteessä (GIScience), joka tukee paikkatietokantojen, paikkatietoindeksoinnin ja paikkatietopalvelujen innovointia. Tämä analyysi on hyvin suosittu kaupunkihallinnon, liikennetekniikan, logistiikan ja yksityishenkilöille tai teollisuudelle suunnattujen paikkatietopalvelujen aloilla. Tärkeää on, että liikkuvien kohteiden tietomallit ovat yksi tärkeimmistä lähestymistavoista liikkuvien kohteiden välisen dynaamisen suhteellisen liikkeen analyysin tukemiseksi myös big datan ja pilvipalvelujen aikakaudella. Perinteiset paikkatietojärjestelmät (GIS) järjestävät liikkuvat kohteet yleensä pisteobjekteina absoluuttisesti koordinoidussa avaruudessa. Liikkuvien kohteiden välisten suhteellisten liikkeiden johtaminen ei ole tehokasta, koska absoluuttisen tilan ja suhteellisen tilan väliseen muunnokseen tarvitaan ylimääräistä geolaskentaa. Tämän vuoksi nykyiset paikkatietojärjestelmät edellyttävät innovatiivista lähestymistapaa liikkuvien kohteiden suhteellisten suhteiden tallentamiseksi, analysoimiseksi ja tulkitsemiseksi suoraan, jotta ne tukisivat niiden tehokasta analysointia. Tässä asiakirjassa ehdotetaan liikkuvien kohteiden suhteelliseen tilaan perustuvaa GIS-tietomallia (RSMO) liikkuvien kohteiden suhteiden rakentamiseksi, käyttämiseksi ja analysoimiseksi ja esitellään kaksi algoritmia (suhteiden haku ja suhteellisten suhteiden dynaaminen kuvioiden yhteensovittaminen) liikkuvien kohteiden dynaamisten suhteiden johtamiseksi ja analysoimiseksi. Kolme skenaariota (epidemian leviäminen, jäljittäjän löytäminen ja läheisten ihmisjoukkojen liikesuuntausten johtaminen) toteutetaan ehdotetun mallin toteutettavuuden osoittamiseksi. Kokeelliset tulokset osoittavat, että ehdotetun mallin suoritusajat ovat noin 5-50 prosenttia absoluuttisen GIS-menetelmän suoritusajoista samassa toiminnossa näissä kolmessa skenaariossa. Ehdotetun mallin laskennallinen suorituskyky on parempi analysoitaessa liikkuvien kohteiden suhteellisia suhteita kuin absoluuttiset menetelmät kuuluisassa kaupallisessa GIS-ohjelmistossa näiden kokeellisten tulosten perusteella. Ehdotettu lähestymistapa täyttää perinteisen GIS:n aukon ja on lupaava suhteelliselle avaruuspohjaiselle geolaskennalle, analyysille ja palvelulle.

**Tulos**

ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing Suhteellinen avaruuspohjainen GIS-tietomalli liikkuvien kohteiden ryhmädynamiikan analysoimiseksi.

**Esimerkki 1.1766**

Huolimatta varhaisista yrityksistä taudin leviämisen hillitsemiseksi, sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymästä (PRRS) on nyt tullut endeeminen monissa maissa, myös Britanniassa. Subkliinisten karjatartuntojen esiintyminen, viruksen pitkäaikainen kierto karjan sisällä ja viruksen todennäköinen aerogeeninen leviäminen ovat kaikki vähentäneet torjuntatoimenpiteiden onnistumista. Laattataudin alkuperää ei tunneta, mutta taudinaiheuttajan on osoitettu olevan arterivirus, jolla on yhteisiä piirteitä hiirten laktaattidehydrogenaasiviruksen kanssa. Mnerikan ja Euroopan isolaattien välillä on todisteita äärimmäisestä geneettisestä ja antigeenisestä vaihtelusta. PRRS-viruksella on mieltymys alveolaarisiin makrofageihin, eikä se kasva useimmissa solulinjoissa. Tartunnan saaneissa sioissa viremia voi jatkua useita viikkoja huolimatta siitä, että vasta-aineita on liikkeellä, ja tiedetään vain vähän niistä mekanismeista, joilla immuniteetti kehittyy infektiota vastaan. Kentältä on raportoitu monenlaisia tautitapauksia, joihin on joissakin tapauksissa liittynyt suuria taloudellisia menetyksiä. Lisääntymis- ja perinataalitappiot olivat merkittävimpiä taudin ilmaantuessa. Endeemisessä vaiheessa PRRS saattaa olla merkittävämpi tekijä 3-8 viikon ikäisten nuorten sikojen vieroituksen jälkeisessä hengitystieoireyhtymässä. Tilalla on kehitetty tekniikoita, joilla vähennetään PRRS-viruksen kierrätystä vanhemmista tartunnan saaneista kasvatussioista nuorempiin, juuri vieroitettuihin sikoihin. PRRS:n torjuntaan on nykyisin markkinoilla rokotteita, mutta niitä ei ole hyväksytty käytettäväksi Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Virionien koostumusta ja antigeenistä stabiilisuutta sekä sikojen immuunivasteen luonnetta koskevan tietämyksen parantumisen pitäisi johtaa siihen, että geneettisesti muunnettuja alayksikkörokotteita on saatavilla. PRRS-taudin diagnosointi on edelleen vaikeaa, koska monilla eläimillä ei ole kliinisiä oireita ja ne voidaan havaita vain serologisesti ja usein vain silloin, kun tutkitaan muita hengitystiesairauksia. Nyt kun infektio on levinnyt laajalle-0007-1935/96/020153-22/$12.00/0 © 1996 Bailli6re Tindall 154 BRITISH VETERINARY JOURNAL, 152, 2, serologiset testit on kohdennettava ja tulkittava oikein, jotta ne antaisivat mielekkäitä tuloksia viruksen leviämisestä. Käytettävissä on yhä enemmän diagnostisia menetelmiä, joilla virus voidaan havaita sekä tuoreista että kiinnitetyistä näytteistä. PRRS-viruksen patogeeniset mekanismit ovat edelleen heikosti määriteltyjä, ja PRRS-viruksen ja muiden tautitekijöiden välisen vuorovaikutuksen luonteen selvittämiseksi tarvitaan lisätyötä.

**Tulos**

KATSAUS SIKOJEN LISÄÄNTYMIS- JA HENGITYSTIEOIREYHTYMÄÄN (PRRS): KATSAUS, JOSSA KESKITYTÄÄN PATOLOGISIIN, VIROLOGISIIN JA DIAGNOSTISIIN NÄKÖKOHTIIN.

**Esimerkki 1.1767**

Antiviraalisen lektiinin griffitsiinin (GRFT) glukoosin ja N-asetyyliglukosamiinin kanssa muodostamien kompleksien kiderakenteet ratkaistiin ja tarkennettiin korkealla resoluutiolla. Molemmissa komplekseissa GRFT:n kaikki kuusi monosakkaridien sitoutumiskohtaa olivat varattuja, ja sitoutumistapa oli samanlainen kuin mannoosilla. Aiemmissa yrityksissämme saada kompleksi N-asetyyliglukosamiinin kanssa liottamalla vain yksi paikka oli varattu; näin ollen yhteiskiteytys oli selvästi parempi huolimatta ligandin pienemmästä pitoisuudesta. Isotermiset titrauskalorimetriset kokeet N-asetyyliglukosamiinilla, glukoosilla ja mannoosilla antoivat entalpisia todisteita näiden kolmen monosakkaridin välisistä selvistä sitoutumiseroista. Eri monosakkaridien sitoutumistapojen vertailua käsitellään GRFT:n antiviraalisen aktiivisuuden yhteydessä, joka perustuu spesifiseen sitoutumiseen viruskuorissa esiintyviin runsaasti mannoosia sisältäviin monimutkaisiin hiilihydraatteihin.

**Tulos**

Kystallografiset tutkimukset antiviraalisen proteiinin griffitsiinin komplekseista glukoosin ja N-asetyyliglukosamiinin kanssa

**Esimerkki 1.1768**

Akuutti keuhkovaurio (ALI) ja sen vakavampi muoto, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), ovat oireyhtymiä, joissa esiintyy akuuttia hypoksemiaa ja hengitysvajausta, jotka johtuvat erilaisista keuhkojen kaasunvaihtoparenkyymin suorista ja epäsuorista vaurioista. Kliiniselle oireyhtymälle on ominaista kriittinen hypoksemia (hapen osapaine valtimoveressä / sisäänhengitetyn hapen osuus <300 ALI:n ja <200 ARDS:n tapauksessa), turvotukseen viittaavat molemminpuoliset keuhkoinfiltraatit, kliiniset tai mitatut merkit sydämen vajaatoiminnasta, eikä näille löydöksille ole muuta selitystä. Keuhkoinfektiot tai muut kuin keuhkoinfektiot, joihin liittyy sepsis, ovat yleisimpiä ALI:n ja ARDS:n syitä, vaikka mahalaukun aspiraatio, massiiviset verensiirrot, trauma ja muut tekijät vaikuttavatkin. 1 Syiden moninaisuus ja stereotyyppiset fysiologiset ja patologiset vasteet ovat tehneet ihmisen ALI:n ja ARDS:n mallintamisen vaikeaksi, mutta kokeellisista tutkimuksista on kehittymässä uusia teemoja, joista joitakin tarkastellaan tässä artikkelissa. Suurin osa ALI:n ja ARDS:n patologiasta tiedetään kuolleiden potilaiden tutkimuksista, vaikka vain harvoista potilaista on otettu avoin keuhkobiopsia (kuva 1) . Patologisiin muutoksiin kuuluvat diffuusin alveolaarivaurion varhaisvaihe, jossa endoteelin läpäisevyys lisääntyy, verisuonensisäisiä trombeja on havaittavissa, epiteelin vakava vaurio, johon liittyy alveoliseinän tyvikalvojen irtoaminen, proteiini- ja fibriinipitoisten alveolaaristen infiltraattien kertyminen ilmatiloihin ja alveolaaristen neutrofiilisten infiltraattien runsaus. Jos potilaat selviävät hengissä, nämä muutokset etenevät päivien ajan korjausvaiheeseen, jolle on ominaista hyaliinikalvon muodostuminen, neutrofiilisten infiltraattien siirtyminen mononukleaarisiin infiltraatteihin ja alveolinsisäisten ja alveolaaristen infiltraattien ilmaantuminen.

**Tulos**

Kokeelliset mallit ja uudet hypoteesit akuutista keuhkovauriosta Keuhkovaurio Eläinmalli Hengitysvaikeudet ja hengitysvaikeudet

**Esimerkki 1.1769**

Vuodesta 2012 lähtien MERS-CoV on aiheuttanut 2220 tapausta ja 790 kuolemantapausta 27 maassa, ja Saudi-Arabia on eniten sairastunut maa, jossa oli 83,1 prosenttia tapauksista ja 38,8 prosenttia paikallisista kuolemantapauksista. Nykyiset serologiset määritykset, kuten mikroneutralisaatio (MN), plakkien pelkistymisneutralisaatio, immunofluoresenssi, proteiinimikrosirut tai pseudopartikkelien neutralisaatiomääritykset, edellyttävät elävän MERS-CoV:n käsittelyä korkeassa eristyksessä olevissa laboratorioissa tai kalliita erikoislaitteita ja -reagensseja sekä hyvin koulutettua henkilökuntaa, mikä on tekninen este useimmille laboratorioille resursseiltaan rajallisissa MERS-CoV:n endeemisissä maissa. Tässä tutkimuksessa kehitettiin, vertailtiin ja arvioitiin kolmea erilaista epäsuoraa ELISA-menetelmää, jotka perustuvat MERS-CoV:n nukleokapsidiproteiiniin (N), piikin (S) ektodomeeniin (aminohapot 1-1297) ja S1-alayksikköön (aminohapot 1-725), ja verrattiin niitä MN-määritykseen. Kehitettyjä ELISA-testejä arvioitiin käyttämällä suurta määrää vahvistettuja seropositiivisia (79 näytettä) ja seronegatiivisia (274 näytettä) MERS-CoV:n aiheuttamia ihmisen seeruminäytteitä. Sekä rS1- että rS-ELISA-testit säilyttivät korkean herkkyyden ja spesifisyyden (≥90 %) laajemmalla OD-arvojen alueella verrattuna rN-ELISAan. Lisäksi rS1- ja rS-pohjaiset ELISA-menetelmät osoittivat parempaa yhdenmukaisuutta ja korrelaatiota MN-määrityksen kanssa kuin rN-ELISA. Kaiken kaikkiaan tietomme osoittavat, että rS1-ELISA ja rS-ELISA ovat luotettavampia kuin rN-ELISA, ja ne ovat sopiva valinta seroepidemiologiseen testaukseen ja seurantaan MERS-CoV:n endeemisillä alueilla. Useita MERS-CoV:n serologisia testejä on kehitetty ja https://doi.

**Tulos**

Erilaisten epäsuorien ELISA-testien kehittäminen ja validointi MERS-CoV:n serologista testausta varten.

**Esimerkki 1.1770**

Pitkien ei-koodaamattomien RNA:iden (lncRNA) on osoitettu olevan tärkeässä roolissa immuunisolujen kehityksessä ja immuunivasteissa eri mekanismien, kuten annoskompensaation, painatuksen, tehostajatoiminnan ja transkription säätelyn, kautta. Vaikka useimpien lncRNA:iden tehtävät ovat epäselviä, joidenkin lncRNA:iden on havaittu kontrolloivan synnynnäisten ja adaptiivisten immuunivasteiden transkriptionaalista tai post-transkriptionaalista säätelyä uusien proteiini-proteiini-interaktioiden menetelmien tai DNA:n ja RNA:n kanssa tapahtuvan parinmuodostuksen avulla. Mielenkiintoista on, että yhä useammat todisteet ovat selvittäneet lncRNA:iden merkitystä isäntien ja patogeenien välisessä vuorovaikutuksessa. Tässä katsauksessa annetaan yleiskatsaus lncRNA:iden toimintatapoihin sekä lncRNA:iden tärkeisiin ja monipuolisiin rooleihin immuniteetissa, ja korostetaan lncRNA:iden kehittyvää paradigmaa synnynnäisten immuunivasteiden säätelyssä. Solu- ja molekyyliimmunologia

**Tulos**

Pitkät ei-koodaamattomat RNA:t synnynnäisessä immuniteetissa

**Esimerkki 1.1771**

Katsauksen tarkoituksena on tarkastella tartuntatautien ilmaantumista ja uusiutumista Jordaniassa Syyrian pakolaiskriisin rinnalla. Kvalitatiivinen lähestymistapa on otettu käyttöön Syyrian kriisin seurausten järjestelmällisessä tarkastelussa, mikä johti tarttuvien tautien ilmaantumiseen ja uudelleen ilmaantumiseen. Tutkimuksessa on todettu, että tartuntataudeilla, kuten tuhkarokolla, tuberkuloosilla ja iholeishmaniaasilla, on vaarallisia vaikutuksia Syyrian pakolaisiin sekä Jordanian paikallisväestöön. e uhka suurista tartuntataudeista on suurempi ja hälyttävä Jordaniassa. Kansallista terveyspolitiikkaa olisi toteutettava tartuntatautien vaikutuksen estämiseksi ja tartuntatautien laajuuden vähentämiseksi Jordaniassa. Syyrian konfliktia voidaan pitää 2000-luvulla yhtenä suurimmista humanitaarisista katastrofeista. Tässä monitahoisessa hätätilanteessa, jossa on tuhoisat vaatimukset ja rajoitukset, on todettu, että hallitsevien lääketieteellisten terveydenhuollon tarjoajien on tärkeää kehittää lääketieteellisiä strategioita, jotka perustuvat asianomaisen asiayhteyden ja tärkeimpien lääketieteellisten vaatimusten ja alttiiden ryhmien kattavaan ymmärtämiseen.

**Tulos**

Katsaus tarttuvien tautien puhkeamiseen ja uudelleen puhkeamiseen Jordaniassa: Syyrian kriisien jälkimainingeissa.

**Esimerkki 1.1772**

Influenssaepidemioita esiintyy säännöllisesti, ja niiden muuttuminen pandemioiksi ja niiden vaikutusten ennustaminen on vaikeaa. Maailmanlaajuisten toimien koordinointi niiden vaikutusten hallitsemiseksi tai vähentämiseksi on täynnä ali- ja ylireagointimahdollisuuksia. Vuoden 1956 pandemian ja äskettäisten SARS- ja H1N1-pandemioiden jälkeen kansanterveysyhteisö on ryhtynyt toimiin maailmanlaajuisen seurannan ja koordinoidun reagoinnin vahvistamiseksi vuoden 1918 murhenäytelmän muiston mukaisesti. 2000-luvun tieteelliset, ammatilliset ja tekniset resurssit ovat nyt paljon edistyneempiä kuin tuolloin käytettävissä olleet resurssit. Vuonna 2009 alkanut H1N1-pandemia eteni eri tavalla kuin ennustettiin, ja sen kulkua oli vaikea ennustaa varmuudella. Yleisön reaktiot kansallisiin rokotusohjelmiin H1N1-virusta vastaan ovat olleet heikkoja. Tautien kansainvälinen leviäminen voi johtaa uusien endeemisten alueiden syntymiseen ja jatkuvaan leviämiseen, kuten tapahtui Länsi-Niilin kuumeen ja Chikungunyan tapauksessa. Kunkin todellisen tai uhkaavan pandemian yhteydessä saadut kokemukset sekä julkiset ja poliittiset reaktiot auttavat kansanterveyttä selviytymään tulevista haasteista.

**Tulos**

Influenssapandemiat: menneet, nykyiset ja tulevat haasteet

**Esimerkki 1.1773**

Coronavirus hiiren hepatiittivirus (MVH)-A59 aiheuttaa pysyvän, tuottavan infektion primaarisissa gliasoluviljelmissä. Microbial Pathogenesis 1987 ; 3 : 79-86 . MHV-A59 aiheuttaa hiirille kroonisen demyelinoivan sairauden, johon liittyy viruksen genomin pysyvyys valkeassa aineessa . Osana viruksen pysyvyyden mekanismin tutkimista tutkittiin gliasolujen infektiota, jotka ovat todennäköisiä kroonisen infektion kohteita, käyttämällä sekagliasoluviljelmiä, rikastettuja oligodendrosyytti- ja astrosyyttiviljelmiä. MHV-A59-infektion jälkeen in vitro noin 10 % oligodendrosyyteistä ja 30 % astrosyyteistä ilmaisi virusantigeenejä ilman ilmeistä sytopatiaa . Kaikista viljelmistä vapautui infektiivistä virusta viljelmien eliniän ajan, sekagliaviviljelmien tapauksessa vähintään 45 päivän ajan . Aiemmin tartunnan saaneista hiiristä saadut viljelmät olivat samanlaisia kuin in vitro tartunnan saaneet viljelmät virusantigeenia ilmentävien solujen prosenttiosuuden ja tuotetun infektiivisen viruksen määrän suhteen. Nämä tulokset osoittavat, että 1) gliasolut ovat varhaisia infektiopaikkoja in vivo sekä infektiopaikkoja in vitro -viljelmissä ja että 2) gliasolut tukevat ei-lyyttistä mutta tuottavaa infektiota in vitro ja voivat siten edistää viruksen pysyvyyttä in vivo .

**Tulos**

Coronavirus hiiren hepatiittivirus (MHV)-A59 aiheuttaa pysyvän, tuottavan infektion primaarisissa gliasoluviljelmissä.

**Esimerkki 1.1774**

Flaviviridae- ja alfaviridae-heimoon kuuluu moninaisia taudinaiheuttajia, jotka aiheuttavat maailmanlaajuisesti merkittävää sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Tautia aiheuttavan viruksen diagnosointi on olennaisen tärkeää, jotta voidaan varmistaa, että potilaat saavat asianmukaista kliinistä hoitoa. Hyvin harvat reaaliaikaiset RT-PCR-pohjaiset määritykset pystyvät osoittamaan kaikkien näiden perheiden jäsenten esiintymisen yhdellä alukkeella ja koettimella. Olemme kehittäneet uuden 3base-kemian, joka yksinkertaistaa virusnukleiinihappoja ja mahdollistaa sellaisten RT-PCR-määritysten suunnittelun, joilla voidaan tunnistaa kaikki virustyypit. Määritysten spesifisyyden ja herkkyyden määrittämiseksi käytettiin synteettisiä konstruktioita, virusnukleiinihappoja, ehjiä viruspartikkeleita ja karakterisoituja vertailumateriaaleja. Synteettiset konstruktiot osoittivat, että pan-flavivirusten tunnistuskomponentin herkkyys oli välillä 13 kopiota PCR:ää kohden. Paani-alfavirusmäärityksen herkkyys oli 10-25 kopiota reaktiota kohti viruskannasta riippuen. Kokonaisia viruspartikkeleita käyttäneet alemman havaitsemisrajan tutkimukset osoittivat, että määritysten herkkyys oli välillä 1-2 kopiota reaktiota kohti. Ristireaktiivisuutta ei havaittu useiden yleisesti esiintyvien viruskantojen kanssa. Pätevyyspaneelit osoittivat 100-prosenttista yhdenmukaisuutta odotettujen tulosten kanssa, ja määritykset toimivat yhtä hyvin tai jopa paremmin kuin muut laboratorioissa maailmanlaajuisesti käytetyt määritykset. Alustavan määrityksen validoinnin jälkeen pan-virusmääritykset testattiin Vanuatun dengue-2 -epidemiassa vuosina 2016-2017. Positiivisia tuloksia havaittiin 116:ssa positiivisessa näytteessä 187:stä epäillystä denguenäytteestä.

**Tulos**

3base-monistustekniikkaan perustuvan easyscreen flavivirus dengueviruksen alfavirusmäärityssarjan validointi ja sen soveltaminen Vanuatun denguepidemiaan 2016/17.

**Esimerkki 1.1775**

Virukset ovat riippuvaisia isännistään replikaatiokiertonsa loppuunsaattamiseksi; ne käyttävät solureseptoreita päästäkseen sisään ja kaappaavat solutoimintoja replikoidakseen genominsa, kootakseen jälkeläisvirionit ja levitäkseen. Viime aikoina on käytetty genomin laajuisia CRISPR-Cas-seulontoja sellaisten isäntätekijöiden tunnistamiseksi, joita tarvitaan virusten replikaatiossa, mukaan lukien kliinisesti merkittävien virusten, kuten zikaviruksen, Länsi-Niilin viruksen, dengueviruksen ja C-hepatiittiviruksen, replikaatio. Tässä katsauksessa käsittelemme CRISPR-Cas-tekniikkaa käyttävien genomitason knockout-seulontojen teknisiä näkökohtia ja vertaamme näitä seulontoja vaihtoehtoisiin geneettisiin seulontatekniikoihin. CRISPR-Cas-menetelmän suhteellinen helppokäyttöisyys ja toistettavuus tekevät siitä tehokkaan välineen viruksen ja isännän vuorovaikutuksen tutkimiseen ja uusien viruksenvastaisten kohteiden tunnistamiseen.

**Tulos**

CRISPR-työkalupakki viruksen ja isännän vuorovaikutuksen tutkimiseen HHS Public Access

**Esimerkki 1.1776**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) on uusi ihmisen tauti, jonka aiheuttaa uusi koronavirus (CoV). Tautia on raportoitu pääasiassa aikuisilla. Lapsia koskevia tietoja on niukasti. MERS-CoV:n lapsilla aiheuttama tauti ilmenee monin eri kliinisin oirein, ja siihen liittyy pienempi kuolleisuus kuin aikuisilla. Huonoa lopputulosta on havaittu lähinnä sairaalahoitoon otetuilla potilailla, joilla on lääketieteellisiä liitännäissairauksia. Raportoimme uudesta MERS-CoV-infektiotapauksesta 9 kuukauden ikäisellä lapsella, johon liittyi vakavia hengitystieoireita, monielinhäiriöitä ja kuolema. Tarkastelimme kirjallisuutta yrittäessämme luonnehtia MERS-CoV-infektion esiintymistapaa, riskitekijöitä ja lopputulosta lapsiväestössä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus lapsilla اجلديدة البشرية األمراض من التنفسية األوسط الشرق متالزمة تعد الفيروس هذا انتشر ولقد اجلديد.كورونا فيروس بها تسبب التي املعلومات كانت حني في املنشورة، التقارير حسب البالغني بني ً غالبا فيروس يظهر اآلن.حتى نادرة األطفال بني الفيروس هذا عن املنشورة أنه كما السريرية، املظاهر من كبيرة مبجموعة األطفال بني كورونا البالغني.بني عنها اإلبالغ مت التي تلك من أقل وفيات مبعدل مرتبط من يعانون الذين املرضى بني. السيئة املرض نتائج ُالحظ ت ما ً وغالبا من يبلغ طفل حالة املقال هذا في نستعرض أخرى.صحية مشاكل أعراض إلى باإلضافة كورونا، بفيروس صيب ُ أ وقد أشهر، 9 العمر بالبحث قمنا لقد املوت.ثم ومن متعدد عضوي وفشل حادة تنفسية التي السريريية املظاهر وصف محاولة في وذلك. العلمي األدب في بهذا اإلصابة خطر من تزيد التي والعوامل املرضى، هؤالء بها يظهر األطفال.بني املرض هذا ملثل املتوقعة النتائج وكذلك الفيروس، Tapauskertomus.

**Esimerkki 1.1777**

Taustaa: Bangladeshissa hengitystieinfektiot ovat yleisin lapsikuolemien syy. Hengityshygienian edistäminen voi vähentää infektioiden leviämistä. Tässä alustavassa tutkimuksessa selvitettiin yhteisön käsityksiä hengitystieinfektioista. Menetelmät: Teimme 34 syvähaastattelua ja 16 fokusryhmäkeskustelua yhteisön jäsenten ja koululaisten kanssa selvittääksemme hengityshygieniaan liittyviä käsityksiä, käytäntöjä ja sosiaalisia normeja kaupunki- ja maaseutuympäristössä. Hengityshygieniakäytäntöjä havainnoitiin strukturoimattomasti julkisilla markkinoilla. Tulokset: Informantit eivät tunteneet termiä "hengitystieinfektio"; useimmat nimesivät sairauksia, joilla ei ollut yhteyttä hengitystieinfektioon. Informantit kertoivat, että heidän yhteisössään oli useita hengitystiehygieniaan liittyviä "hyviä käytöstapoja", mutta he myös totesivat, ja me havaitsimme, että hyvin harvat ihmiset harjoittivat niitä. Kaikki informantit mainitsivat kuuman ja kylmän sään vaihtelut tai kylmän veden käytön syynä vilustumiseen. He yhdistivät hengitystieinfektioiden tarttumisen läheiseen kosketukseen sairaan henkilön hengityksen, yskäpisaroiden tai syljen kanssa sekä sairaan henkilön astioiden ja ruoan jakamiseen. Informantit ehdottivat, että tällaisen kontaktin välttäminen on tehokkain tapa ehkäistä hengitystieinfektioita. Vaikka informantit katsoivat, että käsien pesu yskimisen tai aivastelun jälkeen voisi ehkäistä sairastumista, he katsoivat, että se ei yleensä ole mahdollista tai käytännöllistä. Päätelmät: Hengitystieinfektioita koskeviin yhteisön käsityksiin sisältyy sekä huoli kuuman ja kylmän välisestä epätasapainosta että ihmisten välisestä tartunnasta. Monet ihmiset olivat tietoisia hengitystieinfektioita ehkäisevistä toimenpiteistä, mutta eivät harjoittaneet niitä. Toimenpiteet, joilla hyödynnetään yhteisön ymmärrystä ihmisten välisestä tartunnasta ja kannustetaan heitä harjoittamaan hengitystiehygieniaan liittyviä "hyviä käytöstapoja", voivat vähentää hengitystieinfektioiden leviämistä.

**Tulos**

Hengitystieinfektioihin liittyvien yhteisön käsitysten, sosiaalisten normien ja nykykäytäntöjen ymmärtäminen Bangladeshissa vuonna 2009: laadullinen alustava tutkimus.

**Esimerkki 1.1778**

RNA-virusten aiheuttamien infektioiden hoitoon ei käytännössä ole saatavilla viruslääkkeitä. Tämä on erityisen huolestuttavaa, koska suurin osa erittäin patogeenisistä ja uusista viruksista on RNA-viruksia, ja ne ovat todennäköisesti jatkossakin RNA-viruksia. Nämä virukset voivat aiheuttaa akuutteja, vakavia sairauksia, kuten vakavia hengitystiesairauksia, verenvuotokuumeen ja aivotulehduksen, joihin liittyy paljon kuolemantapauksia. On tärkeää, että käytettävissä on tehokkaita ja turvallisia lääkkeitä, joita voidaan käyttää tällaisten infektioiden hoitoon tai ennaltaehkäisyyn. RNA-virusinfektioiden (muiden kuin HIV:n) hoitoon hyväksyttyjä lääkkeitä ovat influenssan M2-kanavan estäjät amantadiini ja rimantadiini, influenssan neuraminidaasin estäjät oseltamiviiri ja zanamiviiri sekä hengitystieinfektioiden ja C-hepatiittiviruksen aiheuttamien infektioiden hoitoon tarkoitettu ribaviriini. Molekyylimekanismi(t), jolla (joilla) ribaviriini estää viruksen replikaatiota, kuten solunsisäisten GTP-varastojen tyhjeneminen ja virhekatastrofin indusointi, eivät välttämättä mahdollista sellaisten analogien suunnittelua, jotka ovat voimakkaampia/selektiivisempiä kuin peruslääke. Erittäin patogeeniset RNA-virukset kuuluvat useisiin eri virusperheisiin, joilla kullakin on oma replikaatiostrategiansa, mikä tarjoaa runsaasti potentiaalisia kohteita viruksen replikaation selektiiviseen estämiseen. Tässä esitämme ei-tyhjentävän katsauksen mahdollisista kokeellisista strategioista, joissa käytetään pieniä molekyylejä useiden RNA-virusten replikaation estämiseksi. Tässä katsauksessa ei käsitellä muita lähestymistapoja, kuten interferonin tai muiden isäntävasteen muuntajien, immuuniseerumin tai neutraloivien vasta-aineiden käyttöä.

**Tulos**

Molekyylistrategiat RNA-virusten lisääntymisen estämiseksi

**Esimerkki 1.1779**

Piikkiglykoproteiini on naudan koronaviruksen (BCV) tärkein neutraloiva antigeeni. Ryhmän A ja B monoklonaalisten vasta-aineiden (MAb) muodoltaan neutraloivat epitoopit on aiemmin kartoitettu kahteen domeeniin, jotka ovat aminohapot 351-403 (domeeni I) ja aminohapot 517-621 (domeeni II). Antigeenikohtien kartoittamiseksi tarkemmin BCV:n neutralisaatiopakomutantit valittiin A-ryhmän MAb:llä, jolla on sekä in vitro että in vivo viruksen neutralointikyky. Pakomutaatioiden osoitettiin olevan neutraloitumisresistenttejä valittavalle ryhmän A MAb:lle ja ne pysyivät herkkinä neutraloinnille ryhmän B MAb:llä. Radioimmunoprecipitaatiomäärityksissä osoitettiin, että neutralisaatiota pakenevien mutanttien piikkiproteiinit olivat menettäneet reaktiivisuutensa valintaryhmän A MAb:n kanssa. Pakomutaatioiden piikkiproteiinigeenien sekvenssianalyysissä tunnistettiin yhden nukleotidin vaihtuminen C:stä T:ksi paikassa 1583, mikä johti alaniinin vaihtumiseen valiiniksi aminohappoasemassa 528 (A528V). Mutaatio esiintyy domeenissa II ja paikassa, joka vastaa koronaviruksen hiiren hepatiittiviruksen piikkiproteiinin hypervariaabelia aluetta. A528V-mutaation kokeellinen lisääminen villityyppiseen piikkiproteiiniin johti siihen, että mutanttiproteiinin MAb-sitoutuminen hävisi, mikä vahvisti sen, että yksittäinen pistemutaatio on vastuussa BCV:n pakenemisesta immunologiselta valikoivalta paineelta.

**Tulos**

Nautaeläinten koronaviruksen piikkiproteiinin antigeenidomeenin II yksittäinen aminohappomuutos aiheuttaa vastustuskyvyn viruksen neutraloinnille.

**Esimerkki 1.1780**

Taustaa: Mikroglia on terveessä keskushermostossa (CNS) homeostaattisessa tilassa ja perifeeriset makrofagit puuttuvat aivoista. Mikroglioilla on keskeinen rooli keskushermoston homeostaasin ylläpitämisessä ja ensimmäisenä vastaajana infektioon ja tulehdukseen, ja perifeeriset makrofagit tunkeutuvat keskushermostoon neuroinflammaation aikana. Näiden solupopulaatioiden erottaminen toisistaan niiden erilaisen alkuperän ja tehtävien vuoksi on olennaista neuroinflammatoristen häiriöiden ymmärtämisen kannalta. Tutkimuksissa, joissa verrataan mikroglian ja perifeeristen makrofagien tai luuytimestä in vitro johdettujen makrofagien geeniprofiileja CNS:n ei-infektiivisissä olosuhteissa, on löydetty arvokkaita mikrogliaspesifisiä geenejä. Tutkimukset, joissa verrataan CNS:ään tunkeutuvien makrofagien ja mikroglioiden geeniprofiileja, kun molemmat eristetään CNS:stä viruksen aiheuttaman neuroinflammation aikana, puuttuvat kuitenkin. Menetelmät: Eristimme virtaussytometrian avulla mikroglioita ja infiltroivia makrofageja Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksen infektoimien C57BL/6 J-hiirten aivoista ja käytimme RNA-Seq-menetelmää, jota seurasi validointi qPCR:llä, tutkiaksemme näiden solujen erilaisia transkriptioprofiileja. Hyödynsimme alisoluittaista lokalisaatiota määrittelevää primaarikirjallisuutta määrittääksemme, ilmentyivätkö tietyt transkriptioprofiileista poimitut proteiinit solun pinnalla. Myeloidisoluissa ilmaistun triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) -proteiinin pintaekspressiota ja soluspesifisyyttä tutkittiin virtaussytometrian avulla. Tutkittiin myös immuunivasteen geeniprofiilia näiden eristettyjen mikroglioiden ja soluttautuvien makrofagien transkriptioprofiileissa. Olemme tunnistaneet ja validoineet uusia mikroglia- ja makrofagispesifisiä geenejä, jotka koodaavat solupintaproteiineja, jotka ilmentyvät neuroinflammaation huipulla. TREM-1-proteiinin vahvistettiin ilmentyvän infiltroivien makrofagien, ei mikroglian, ilmentämänä neuroinflammaation huipulla. Tunnistimme myös mikroglioiden ja tunkeutuvien makrofagien sekä ainutlaatuisia että redundantteja immuunitoimintoja tarkastelemalla immuunivasteen geeniprofiileja neurotrooppisen virusinfektion aikana. Solupinnalle spesifisten geenien erilaista ilmentymistä neuroinflammaation aikana voidaan mahdollisesti käyttää mikroglian ja makrofagien erottamiseen toisistaan sekä tarjota resurssi, jota voidaan edelleen hyödyntää tiettyjen soluvasteiden kohdentamiseen ja manipulointiin neuroinflammaation aikana.

**Tulos**

Erilaiset transkriptioprofiilit tunnistavat mikroglia- ja makrofagispesifiset geenimarkkerit, jotka ilmentyvät viruksen aiheuttaman neuroinflammation aikana.

**Esimerkki 1.1781**

Tässä katsauksessa verrataan plasmidi-DNA- ja mRNA-rokoteteknologioiden teoreettisia kysymyksiä ja kokeellisia tuloksia. Molempia on kehitetty 1990-luvulta lähtien, mutta viime vuosina mRNA:ta on pidetty erittäin kiinnostavana, vaikka useita eläinlääkinnällisiä DNA-rokotteita on jo hyväksytty. Molempien tehoa on pyritty lisäämään joko manipuloimalla suoraan plasmidi-DNA:ta ja mRNA:ta tai lisäämällä niihin adjuvantteja tai immunomodulaattoreita sekä jakelujärjestelmiä ja formulaatioita. MRNA-rokotteille ominaista suurempaa tulehdusta aiheuttavaa luonnetta käsitellään sekä rokotteiden mahdollisen immunologisen hyödyllisyyden että mahdollisen toksisuuden vuoksi. Lisäksi kuvataan mRNA-rokotteiden kliinisten tutkimusten tilannetta ja verrataan niitä DNA-rokotteisiin, erityisesti lisensoitujen eläinlääkkeinä käytettävien DNA-rokotteiden ja valittujen DNA-rokote-ehdokkaiden immunogeenisuutta kliinisissä tutkimuksissa ihmisillä.

**Tulos**

Plasmidi-DNA:n ja mRNA:n vertailu rokoteteknologioina

**Esimerkki 1.1782**

Ihmisen papilloomavirus (HPV) on naisten kohdunkaulan syövän ensisijainen aiheuttaja. Tähän mennessä on tunnistettu yhteensä 16 korkean riskin HPV-kantaa. Tällä hetkellä saatavilla olevat kaupalliset rokotteet on suunniteltu kohdistumaan pääasiassa HPV16- ja HPV18-viruskantoihin, koska nämä ovat yleisimpiä kohdunkaulan syöpään liittyviä kantoja. Koska HPV-kapsidien antigeenit ovat hyvin antigeenispesifisiä, nykyisin saatavilla olevat rokotteet eivät sovellu antamaan ristikkäissuojaa kaikkia muita korkean riskin HPV-kantoja vastaan. Koska yhä useammat raportit kohdunkaulan syöpätapauksista, jotka johtuvat muista HPV:n korkean riskin kannoista kuin HPV16 ja 18, on ratkaisevan tärkeää suunnitella rokote, joka tuottaa kohtuullisen CD8? T-soluvasteet mahdollisesti kaikkia korkean riskin kantoja vastaan. Tässä tarkoituksessa olemme kehittäneet laskennallisen työnkulun, jolla tunnistamme konservoituneet, eri kantojen väliset CD8? T-solujen HPV-rokoteehdokkaita ottamalla huomioon kaikkien korkean riskin HPV-kantojen E1-, E2-, E6- ja E7-proteiinit. Olemme tunnistaneet 14 immunogeenista konservoitua peptidifragmenttia, joiden oletetaan antavan suojan minkä tahansa korkean riskin HPV-kannan aiheuttamaa infektiota vastaan kaikkialla maailmassa.

**Tulos**

Sekvenssipohjainen lähestymistapa, jonka avulla voidaan nopeasti tunnistaa CD8+ T-soluihin perustuvia rokotekandidaatteja kaikista korkean riskin HPV-kannoista.

**Esimerkki 1.1783**

Kolibakilloosi johtuu lintujen patogeenisten Escherichia coli -bakteerien aiheuttamasta tartunnasta. Terveet broilerit ovat vastustuskykyisiä hengitettyä E. coli -bakteeria vastaan, mutta aiempi tartunta rokotteella tai tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) virulenttisilla kannoilla altistaa linnut vakavalle kolibakilloosille. Tutkimme, vaikuttaako IBV fagosyyttisten solujen rekrytointiin ja toimintaan, ja tarkastelimme NO:n tuotantoa, fagosyyttistä ja bakterisidistä aktiivisuutta sekä perifeerisen veren mononukleaaristen solujen (PBMC) ja pernasolujen kinetiikkaa. Lisäksi mittasimme sytokiinien mRNA-ekspressiota keuhko- ja pernanäytteistä. Broilerit rokotettiin IBV H120 -rokotteella tai virulentilla M41-rokotteella ja haastettiin 5 päivää myöhemmin E. coli 506:lla. Mukana oli myös PBS-kontrolli ja E. coli -ryhmä ilman aiempaa virusinokulaatiota. Linnut teurastettiin eri ajankohtina inokulaation jälkeen (h/dpi). IBV-rokotus aiheutti pidemmän ja vakavamman kolibakteeritaudin kuin pelkkä E. coli -rokotus. KUL-01 + PBMC:n määrä oli 4 dpi:n kohdalla kaikissa E. coli -rokotetuissa ryhmissä merkittävästi suurempi kuin PBS-rokotetuissa linnuissa, mikä korreloi vaurioarvojen kanssa. Kaikkien E. coli -inokuloitujen eläinten PBMC:n NO-tuotanto oli lisääntynyt 1-4 dpi:n aikana verrattuna PBS-lintuihin. IBV:llä rokotettujen eläinten PBMC:n bakterisidinen aktiivisuus oli 7 dpi:n kohdalla alhaisempi kuin PBS- ja E. coli -rokotetuilla linnuilla, mutta fagosytointikyky ja rekrytointi eivät olleet vakavasti heikentyneet. IBV-infektoitujen eläinten pernanäytteissä havaittiin IL-1b-, IL-6-, IL-8-, IL-10-, IL-18- ja IFN-g-mRNA:n vähentynyt ilmentyminen 1 dpi. Tuloksemme viittaavat siihen, että IBV-infektion tai rokotuksen jälkeinen lisääntynyt kolibakteerikokko johtuu ainakin muuttuneesta synnynnäisestä immuniteetista ja vähemmän fagosytoivien solujen toiminnan heikkenemisestä. #

**Tulos**

Fagosyyttisten solujen merkitys broilereiden lisääntyneessä alttiudessa kolibakteeritaudille tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen aiheuttaman infektion jälkeen.

**Esimerkki 1.1784**

Tutkiaksemme, vaikuttaako infektioiden esiintyminen C57BL/6-hiirissä B16-melanoomasolujen (B16M) metastaasikykyyn, vertasimme patogeenittömien hiirten alttiutta metastaasikehitykselle hiiriin, jotka olivat peräisin useiden hiiripatogeenien endeemisesti infektoimasta pesäkkeestä. Havaitsimme, että seronegatiivisiin kontrolleihin verrattuna hiiret, jotka olivat seropositiivisia ainakin hiiren hepatiittivirukselle (MHV) ja Mycoplasma pulmonis -bakteerille: i) osoittivat suurempaa yksilöiden välistä vaihtelua kaikissa parametreissa, jotka kvantifioivat metastaasin etenemistä; ii) seerumin seerumissa oli kohonneita proinflammatoristen sytokiinien pitoisuuksia sekä ennen kokeen alkua että sen lopussa; iii) olivat alttiimpia maksametastaasille. Mielenkiintoista oli, että tuumorinekroositekijän (TNF)-a:n ja interleukiinin (IL)-18 lopulliset tasot korreloivat melanoomasolujen maksakolonisaation laajuuden kanssa. Vahvistaaksemme MHV:n ja M. pulmoniksen metastaasiaa lisäävän vaikutuksen mittasimme B16M-solujen kykyä muodostaa etäpesäkkeitä patogeenittömissä eläimissä, joita pidettiin kasvavien aikavälien ajan MHV + -eläinten läheisyydessä. Metastasointialttius oli alhaisempi MHV:lle seronegatiivisilla eläimillä kuin MHV + -hiirillä, kun taas jälkimmäiset olivat vähemmän alttiita metastasoinnille kuin MHV + M. pulmonis + -hiiret. Seropositiivisten eläinten TNF-a- ja IL-18-pitoisuudet olivat kohonneet, mikä viittaa siihen, että MHV ja M. pulmonis parantavat melanoomasolujen etäpesäkekykyä indusoimalla proinflammatoristen sytokiinien vapautumista. Vaikka tuloksemme korostavat patogeenivapaiden eläinten käytön tärkeyttä metastaasitutkimuksissa, ne korostavat tarvetta tällaisissa tutkimuksissa käytettävien hiirten kattavaan terveydentilan seurantaan erityisesti silloin, kun käytetään laitoksia, joissa ei ole asianmukaisia eristystoimenpiteitä. Lyhenteet: B16M -B16-melanooma; ELISA -entsyme-linked immunosorbent assay; IL-18 -interleukiini-18; i.p.intraperitoneaalinen; LPS -lipopolysakkaridi; MHV - hiiren hepatiittivirus; TNF-a - kasvainnaekroositekijä a.

**Tulos**

Hiirten tavallisista patogeeneistä johtuvien oireettomien luonnollisten infektioiden vaikutus B16-hiirten melanooman metastaattiseen etenemiseen C57BL/6-hiirissä.

**Esimerkki 1.1785**

Tavoitteet: Tavoitteena oli tutkia epidemiologisia ja kliinisiä tekijöitä, jotka ennustavat Lähi-idän hengitystieoireyhtymä-koronavirusinfektion (MERS-CoV) kuolemantapauksia Daejeonissa, Korean tasavallassa puhjenneessa taudinpurkauksessa. Menetelmät: Tarkastelimme taudinpurkauksen tutkintaraportteja ja sairauskertomuksia yhdestä indeksitapauksesta ja 25 muusta MERS-tapauksesta sairaaloissa A (14 tapausta) ja B (11 tapausta), ja teimme indeksitapauksen kanssa perusteellisen haastattelun. Tulokset: CFR oli sairaalassa B korkeampi kuin sairaalassa A (63,6 % vs. 28,6 %). Sairaalassa B todettiin myös korkeampia MERS-CoV-altistumisolosuhteita, mukaan lukien pahentunut keuhkokuume indeksitapauksessa ja sumuttimen käyttö kuuden vuodeosaston vastaanottohuoneessa. Isäntätekijät, jotka liittyivät korkeaan CFR-arvoon, olivat jo olemassa oleva keuhkokuume, tupakointihistoria, alle viiden päivän itämisaika, leukosytoosi, epänormaali munuaisten toiminta diagnoosin tekohetkellä ja hengitystieoireet, kuten yskökset ja hengenahdistus. Päätelmät: MERS-CoV:lle altistumiseen liittyvät olosuhteet ja taustalla oleva huono keuhkojen toiminta, joka johtuu tupakointihistoriasta tai aiemmin esiintyneestä keuhkokuumeesta, voivat selittää korkean CFR-arvon sairaalassa B. Edellä kuvatut kliiniset piirteet voivat mahdollistaa MERS-tapausten ennusteen ennustamisen.

**Tulos**

Korkea kuolleisuus ja siihen liittyvät tekijät kahdessa MERS-taudinpurkauksessa Daejeonissa, Korean tasavallassa sijaitsevassa sairaalassa

**Esimerkki 1.1786**

Vaikka 60 vuoden aikana on löydetty, kokeiltu ja arvioitu lukuisia eri yhdisteitä, tällä hetkellä ei ole olemassa yhtään lisensoitua tehokasta viruslääkettä flunssan hoitoon. Kaikkien tähänastisten potentiaalisten yhdisteiden kehityshistoria ja hylkääminen opettaa meille joitakin tärkeitä asioita, joiden avulla voimme jatkaa taisteluamme flunssaa vastaan. Ensinnäkin flunssa on hyvänlaatuinen, itsestään rajoittuva sairaus, minkä vuoksi "vaarattomien" viruslääkkeiden käyttö on sääntelyviranomaisten kannalta ensiarvoisen tärkeää. Toiseksi flunssa on oireyhtymä, jonka aiheuttavat lukuisat tunnetut ja tuntemattomat tekijät, mikä vähentää sellaisten yhdisteiden tehoa, jotka vaikuttavat yksittäisiin erityisiin tekijöihin tai tekijätyyppeihin. Flunssan synnyn monitekijäinen luonne vaikeuttaa in vitro -tehoa osoittavien yhdisteiden "hyppäämistä" kenttätoimintaan. Vaikka flunssa on yhteiskunnalle raskas taakka, oireiden epämääräisyys ja lyhytkestoisuus vaikeuttavat sitä, että flunssaa sairastavat henkilöt ilmoittautuvat niin ajoissa, että lääkärit voivat määrätä viruslääkkeitä, jotka ovat tehokkaita vain, jos ne otetaan lyhyen ajan kuluessa. Huomiota olisi kiinnitettävä sellaisten yhdisteiden kehittämiseen, joilla on ei-virusspesifinen vaikutus.

**Tulos**

Antiviraaliset lääkkeet flunssan hoitoon

**Esimerkki 1.1787**

Kolmekymmentä holstein-vasikkaa saatiin kahdelta Iowan keskiosassa sijaitsevalta maitotilalta syntyessään, ja ne jaettiin satunnaisesti yhteen kuudesta hoitoryhmästä: (1) ternimaidon puute (CD), ei vitamiineja; (2) ternimaidonkorvike (CR), ei vitamiineja; (3) CR, A-vitamiini; (4) CR, D 3 -vitamiini; (5) CR, E-vitamiini; ja (6) CR, A-, D 3 - ja E-vitamiini, 5 vasikkaa hoitoa kohti 14 päivän tutkimuksessa. Vasikoille syötettiin pastöroitua täysmaitoa (CD) tai fraktioitua ternimaidonkorviketta (CR) syntymähetkellä (d 0) ja niille annettiin vitamiineja hoitoryhmän mukaan. Tutkimuksen d 1:stä d 14:ään kaikille vasikoille annettiin pastöroitua täysmaitoa (PWM), johon lisättiin vitamiineja osoitetun mukaisesti. Kaikki vasikat rokotettiin Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis -bakteerilla 1. ja 3. päivän iässä. CR-ruokinnalla ruokituille vasikoille muodostui IgG 1 ja haptoglobiinia seerumiin 24 tunnin kuluessa syntymästä, kun taas CD-vasikoille ei muodostunut. CR-ruokituilla vasikoilla oli 2,5 kertaa pienempi todennäköisyys sairastua vatsatautiin, ja CR-vasikoilla, joille annettiin D 3- ja E-vitamiinia, esiintyi myös vähemmän vatsatautia. Seerumin A-, D- ja E-vitamiinipitoisuudet nousivat hoitoryhmässä tutkimuksen 7. ja 14. päivään mennessä. Mielenkiintoista oli, että A-, D 3- ja E-vitamiinien yhteisvaikutukset seerumin 25-(OH)-D-vitamiiniin havaittiin d 7:ssä, jolloin ne olivat korkeammat kuin vasikoilla, joille annettiin vain D-vitamiinia. Lisäksi D 3 -vitamiinin puutetta havaittiin CD- ja CR-vasikoilla, joita ruokittiin pastöroidun täysmaidon perusruokavaliolla ilman lisävitamiineja. Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis -bakteerin (Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis) aiheuttama kudosten kolonisoituminen oli vähäistä, eikä ternimaidon ruokinta tai vitamiinilisäys vaikuttanut siihen. Tulokset osoittivat haptoglobiinin passiivisen siirtymisen vastasyntyneisiin vasikoihin ja mahdolliset terveyshyödyt, joita D3- ja E-vitamiinien lisäannostelusta pastöroitua täysmaitoa saaneille vasikoille voi olla.

**Tulos**

TERNIMAITO JA VITAMIINIT VASIKOIDEN TERVEYDESSÄ 2885 2886 KRUEGER ET AL.

**Esimerkki 1.1788**

Tieto- ja viestintätekniikan (TVT) kehittyessä ja terveydenhuollon merkityksen vahvistuessa langattomien sensoriverkkojen (WSN) käyttö on lupaava lähestymistapa nykyaikaisten lääketieteellisten käytäntöjen tukemiseen. HWSN-verkkojen lähetyksen optimointi on syvällisen tutkimuksen arvoinen kysymys, johon liittyy haasteita, kuten tietojen monimuotoisuus, reaaliaikavaatimus, luotettava lähetys, dynaaminen ympäristö ja niin edelleen. Tässä asiakirjassa tarkastellaan kattavasti neljää erilaista siirtokustannusta ja käytetään stokastista differentiaalipeliteoriaa tämän kysymyksen käsittelemiseksi. Siirtokustannusten minimoimisen tavoitteena on kolmenlaisten pelimallien rakentaminen: yhteistoiminnallisen mallin, osittaisen yhteistoiminnallisen mallin ja ei-yhteistoiminnallisen mallin. HWSN-verkoille saadaan optimaaliset siirtostrategiat eri pelimoodeissa. Numeerisessa simulaatiossa verrataan kolmea strategiaa ja todennetaan tässä asiakirjassa esitetyn menetelmän pätevyys.

**Tulos**

Optimaalinen tiedonsiirtostrategia terveydenhuoltoon perustuville langattomille sensoriverkoille: Stokastinen differentiaalipeli

**Esimerkki 1.1789**

Pienten lemmikkieläinten tautien seurannan puute maailmanlaajuisesti on osaltaan heikentänyt kykyämme havaita taudinpurkauksia ja reagoida niihin. Tässä asiakirjassa kuvaamme ensimmäistä reaaliaikaista oireyhtymäseurantajärjestelmää, joka analysoi yhdennetysti kansallisesta eläinlääkäritilojen verkostosta saatuja tietoja pieneläinten tautipesäkkeiden varhaista havaitsemista varten. Havainnollistamme järjestelmän suorituskykyä käyttämällä koirien ja kissojen ruoansulatuskanavan sairauksiin liittyviä tietoja. tiedot koostuvat noin miljoonasta koirien ja kissojen sähköisestä terveystiedostosta, jotka on kerätty 458 brittiläisestä eläinlääkärin tilasta maaliskuun 2014 ja 2016 välisenä aikana. Tätä kuvaa varten järjestelmä ennustaa ruoansulatuskanavan sairauksien suhteellista raportointimäärää kaikkien tapausten joukossa ja päivittää ennusteita sitä mukaa, kun uusia tietoja kertyy. Järjestelmä pystyi havaitsemaan simuloidut taudinpurkaukset, joiden alueellinen geometria, laajuus ja vakavuus vaihtelivat. Järjestelmä on joustava: se tuottaa helposti tulkittavia tuloksia; käyttäjä voi asettaa omat taudinpurkauksen havaitsemiskynnyksensä. järjestelmä tarjoaa perustan seuraeläinten terveysuhkien nopealle havaitsemiselle ja torjunnalle. Seurantajärjestelmiä on kehitetty maailmanlaajuisesti eläinten ja/tai kansanterveyden tarpeisiin, ja ne helpottavat tautien tai tartuntojen ehkäisyä ja valvontaa kansallisesti ja alueellisesti. Viime vuosikymmenen aikana uusien tautien ilmaantuminen 1 ja bioterrorismin uhan lisääntyminen ovat kannustaneet kehittämään kansanterveystyössä oirekuvaan perustuvia valvontajärjestelmiä, joissa keskitytään tehokkaita kansanterveystoimia edellyttävien terveysuhkien varhaiseen havaitsemiseen 2,3 . Syndroomaseurannassa käytetään diagnoosia edeltäviä terveyteen liittyviä tietoja. Vaikka tällaiset tiedot eivät ole yhtä tarkkoja kuin vahvistetuista diagnooseista saadut tiedot, ne ovat yleensä ajantasaisempia, mikä on tärkeä näkökohta reaaliaikaisen tai lähes reaaliaikaisen analyysin ja tulkinnan kannalta 4 . Eläinlääketieteessä terveystapahtumien varhaiseen havaitsemiseen tarkoitettujen järjestelmien kehittäminen on noudattanut samankaltaista linjaa kuin aiemmin kansanterveystyössä 5 . Hiljattain tehty selvitys nykyisistä ja suunnitelluista eurooppalaisista eläinlääketieteellisistä oirekuvaseurantajärjestelmistä osoitti, että oirekuvaseurantaan kohdistuu laaja kiinnostus Euroopan maissa, mutta samalla korostui myös alan uutuusarvo 6 . Pienistä seuraeläinpopulaatioista puuttuu suurelta osin koordinoitu kansallinen ja kansainvälinen tautiseuranta. Tämä on johtanut siihen, että emme ymmärrä riittävästi seuralaiseläimissä esiintyvien tai esiin nousevien tautien dynamiikkaa ja tautitaakkaa ja että nämä populaatiot ovat alttiita terveysuhkien syntymiselle. Tautiseurannan puutteella on vaikutuksia myös ihmisten terveyteen, sillä noin 75 prosenttia uusista ja kehittyvistä taudeista on zoonoottisia 7 . Kun terveystietoja kuitenkin digitalisoidaan eläinlääkärin vastaanotoilla, ne ovat entistä paremmin tutkimuksen käytettävissä 8 , mikä tarjoaa mahdollisuuden parantaa seuraeläinten oireyhtymien seurantaa kliinisissä tiloissa ja mahdollisuuden yhdistää se ihmisten oireyhtymien seurantaan. Viime aikoina on tullut saataville kansallisella tasolla reaaliaikaisia sähköisiä syndrooma-seurantatietoja seuraeläimistä. www.nature.com/scientificreports www.nature.com/scientificreports/ ilman oikaisua sillä perusteella, että useat käynnit lyhyen ajanjakson sisällä (esim. muutaman päivän sisällä) viittaisivat todennäköisesti vakavampaan sairauskohtaukseen. Yhteenveto tiedoista. Maaliskuun 1. päivän 2014 ja helmikuun 29. päivän 2016 välisenä aikana kerätyistä 1 211 326 konsultaatiosta 72,3 prosenttia koski koiria ja 27,7 prosenttia kissoja. Kaikista konsultaatioista 80,7 prosentissa kirjattiin ikä, rotu (puhdasrotuinen tai risteytetty) ja omistajan täydellinen postinumero; tätä osajoukkoa käytetään mallin valinnassa ja simulaatioiden perustana. Ruoansulatuskanavan sairauksien osuus oli 4,0 prosenttia kaikista tapaamisista, joista 91,5 prosenttia kirjattiin maanantain ja perjantain välisenä aikana. Ruoansulatuskanavan sairauksien vuoksi esitettyjen eläinten keskuudessa ei ollut huomattavaa sukupuolten välistä vinoutumaa; 48,5 prosenttia koirien ja 50,6 prosenttia kissojen konsultaatioista, joiden sukupuoli oli kirjattu, oli naaraita. Kun rotu tunnistettiin, 84,9 prosenttia koirien GI-sairauksiin liittyvistä konsultaatioista ja 17,2 prosenttia kissojen GI-sairauksiin liittyvistä konsultaatioista oli puhdasrotuisia. Eläimistä, joiden syntymäaika oli 0-25 vuotta, 65,4 prosenttia koirien GI-sairauksia koskevista konsultaatioista ja 47,4 prosenttia kissojen GI-sairauksia koskevista konsultaatioista oli alle kahdeksanvuotiaita. Taulukossa 1 esitetään SAVSNET-eläinlääkäriasemilla ruoansulatuskanavan sairauden vuoksi käyneiden koirien ja kissojen ikäprofiili sukupuolen ja rodun mukaan jaoteltuna. Molempien lajien tiedot analysoitiin erikseen. Käytimme lemmikkieläinten omistajan kotipostinumeroa määrittääksemme kullekin omistajalle köyhyyden mittarin käyttäen viimeisimpiä englantilaisia 17, skotlantilaisia 18 ja walesilaisia 19 moninkertaisen puutteen indeksejä (IMD), jotka ovat kyseisten maiden hallitusten tuottamia. Yksityiskohtainen kuvaus siitä, miten kukin hallitus on kehittänyt oman köyhyysmittarinsa, löytyy muualta [20] [21] [22]. Kolme maakohtaista IMD-mittaria eivät ole suoraan vertailukelpoisia. Sen vuoksi otimme maan mukaan kolmitasoisena tekijänä ja skaalasimme kunkin maan IMD-pistemäärät uudelleen siten, että ne ovat välillä 0-1. Jos esimerkiksi Englannin suurin sijoitus oli 32 000 ja sijaintipaikan sijoitus oli 100, omistajan IMD-selittävälle muuttujalle annettaisiin arvo 100/32 000. Tämä tarkoittaa, että IMD-indeksin arvo on 100/32 000. - Järjestelmä 1: Taudinpurkaus vaikuttaa vain kunkin joukon keskeiseen lähtökohtaan. Simuloimme kunkin osalta eri vakavuusasteisia taudinpurkauksia, joissa tapauksen todennäköisyys on 0,1, 0,15 tai 0,2. Näin saadaan yhteensä 9 skenaariota. - Kaavio 2: Epidemia vaikuttaa keskeiseen toimipisteeseen ja kaikkiin sen viereisiin toimipisteisiin. Tämä johtaa vielä kuuteen erilliseen skenaarioon, koska järjestelmät 1 ja 2 ovat identtiset harvan joukon osalta. Scientific RepoRtS | (2019) 9:17738 | https://doi.

**Tulos**

6 NIHR Health Protection Research Unit in Gastrointestinal Infections (NIHR:n terveydensuojelun tutkimusyksikkö ruoansulatuskanavan infektioiden alalla)

**Esimerkki 1.1790**

Vahvistettujen MERS-CoV-infektioiden korkea kuolleisuusaste korostaa, että tarvitaan kiireellisesti tehokasta hoitoa taudin vakavuuden ja kuolleisuuden vähentämiseksi. REGN3051 ja REGN3048 ovat kaksi täysin ihmisestä peräisin olevaa neutraloivaa monoklonaalista vasta-ainetta (mAb) MERS-CoV:tä vastaan, jotka vähensivät viruksen lisääntymistä hiirissä, jotka ilmentävät ihmisen DPP4:ää, ennaltaehkäisevän ja terapeuttisen hoidon yhteydessä. Tässä arvioimme REGN3048:n ja REGN3051:n profylaktista ja terapeuttista tehoa MERS-CoV-infektion marmosettimallissa. mAb:n laskimonsisäinen anto johti korkeisiin MERS-CoV:n neutralisoivan aktiivisuuden pitoisuuksiin verenkierrossa. Kun eläimiä hoidettiin mAb:illa päivää ennen tartuntaa, hengitystiesairaus oli lievempi, ja sekä REGN3048:lla että REGN3051:llä hoidetuilla eläimillä viruskuormitus keuhkoissa väheni. Terapeuttinen hoito ensimmäisenä päivänä haasteen jälkeen ei kuitenkaan ollut yhtä tehokasta, sillä se ei estänyt vakavan hengitystiesairauden kehittymistä, ja kaikille hoidetuille eläimille kehittyi keuhkoputkien sisäinen keuhkokuume, joka oli yhtä vakavaa kuin kontrollieläimillä. Näin ollen mAb:n antaminen voi olla tehokkaampaa ennaltaehkäisevässä hoito-ohjelmassa kuin MERS:n hoidossa.

**Tulos**

MERS-CoV:tä vastaan annetun mAb-hoidon profylaktinen ja terapeuttinen teho yhteisillä marmoseteilla.

**Esimerkki 1.1791**

On hyvin tiedossa, että limakalvokudoksissa on ihmiskehon suurin pinta-ala ja että ne ovat isännän luonnollisen puolustuksen etulinja erilaisia taudinaiheuttajia vastaan. Itse asiassa yli 80 prosenttia tartuntatautien taudinaiheuttajista pääsee todennäköisesti alttiisiin ihmisisäntiin avoimien limakalvopintojen kautta. Myös ihmisen immuunikatovirus tyyppi yksi (HIV-1), joka on pääasiassa sukupuoliteitse tarttuva virus, kohdistuu ensisijaisesti emättimen ja ruoansulatuskanavan limakalvoihin viruksen siirtymis-, kylvö-, lisääntymis- ja monistumispaikkoina. Koska HIV-1:n varhainen lisääntyminen alkaa emättimen tai peräsuolen limakalvokudoksissa, riittävän limakalvojen immuniteetin aikaansaaminen HIV-1:n alkuperäisessä tartuntakohdassa on olennaisen tärkeää suojaavan rokotteen kannalta. Huolimatta siitä, että nykyiset perinteiset rokotusstrategiat eivät ole onnistuneet estämään HIV-1-infektiota, ei ole vielä annettu riittävästi taloudellista tukea ja resursseja sellaisen rokotteen kehittämiseksi, jolla voitaisiin saada aikaan suojaava limakalvoimmuniteetti seksuaalisilta tartunnoilta. Mielenkiintoista on, että kiinalaiset esi-isät keksivät noin tuhat vuotta sitten nenänsisäisen annostelun avulla tapahtuvan varioinnin, joka johti onnistuneen isorokkorokotteen keksimiseen ja taudin lopulliseen hävittämiseen. Koko ihmiskunnan toiveena on, että limakalvojen kautta otettavan AIDS-rokotteen kehittäminen auttaa lopulta hallitsemaan AIDS-pandemiaa. Tehokkaan limakalvo-rokotteen löytämiseksi on välttämätöntä ymmärtää syvällisesti limakalvojen immunologiaa ja testata erilaisia limakalvo-rokotusstrategioita. Virukset 2010, 2 284

**Tulos**

AIDSin limakalvojen rokotteen kehittäminen

**Esimerkki 1.1792**

Korkeapatogeeniset H5N1-lintuinfluenssavirukset (HPAI) ovat vaikuttaneet vakavasti Aasian siipikarjateollisuuteen sen jälkeen, kun ne ilmaantuivat uudelleen vuonna 2003. Virukset muodostavat uhan maailmanlaajuisen influenssapandemian syntymisestä pistemutaation tai uudelleenjärjestäytymisen kautta, joka johtaa kantaan, joka voi tehokkaasti tarttua ihmisiin. Tässä tutkimuksessa esitämme fylogeneettisiä todisteita ihmisistä, kissoista ja linnuista Indonesiassa eristettyjen H5N1 HPAI-virusten välisestä linjojen välisestä uudelleenjärjestäytymisestä ja tunnistamme uudelleenjärjestäytyneiden genomisegmenttien mahdolliset geneettiset vanhemmat. Viruksen fylogeografian parsimonia-analyysit viittaavat siihen, että uudelleenlajittuneet virukset ovat saattaneet olla peräisin Jakartan suurkaupungista ja sen ympäristöstä ja levitä sen jälkeen muille alueille Länsi-Jaavan maakunnassa. Lisäksi Bayesin menetelmillä selvitettiin uudelleenlajittuneen kannan ja yhden sen geneettisen vanhemman geneettisen monimuotoisuuden dynamiikkaa, mikä paljasti, että uudelleenlajittuneiden virusten geneettinen monimuotoisuus kasvoi aluksi nopeammin kuin niiden geneettisen vanhemman. Nämä tulokset osoittavat, että geneettisen informaation vaihtaminen linjojen välillä voi olla keskeisessä asemassa määriteltäessä virusten geneettistä monimuotoisuutta polttopopulaatiossa. Lisäksi tutkimuksemme osoitti, että M1- ja PB2-geeneihin kohdistuva monipuolistava valinta oli huomattavasti voimakkaampaa linjoissa, jotka edeltivät ja seurasivat uudelleenlajittuvien virusten syntyä. Keskustelemme siitä, miten vastaavat mutaatiot saattavat ohjata vastikään muodostuneiden uudelleen lajittelevien virusten sopeutumista ja siirtymistä eteenpäin.

**Tulos**

Uudelleen kantavan H5N1-influenssaviruksen evoluutio- ja leviämisdynamiikka Indonesiassa.

**Esimerkki 1.1793**

Taustaa: Garcinia-lajit sisältävät bioaktiivisia yhdisteitä, kuten flavonoideja, ksantoneja, triterpernoideja ja bentsofenoneja, joilla on antibakteerisia, sienilääkkeitä, anti-inflammatorisia ja antioksidanttisia vaikutuksia. Lisäksi monilla näistä yhdisteistä on mielenkiintoisia biologisia ominaisuuksia, kuten ihmisen immuunikatoviruksen vastainen aktiivisuus. Garcinia parvifoliaa käytetään perinteisessä lääketieteessä. Tällä hetkellä G. parvifolian antiviraalista aktiivisuutta ei tunneta. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa selvitettiin G. parvifolian etyyliasetaatti- (45 L Ea), etanoli- (45 L Et) ja heksaani- (45 L H) lehtiuutteiden vaikutuksia pseudorabies-viruksen (PrV) infektiivisyyteen Vero-soluissa. Uutteiden antiviraaliset vaikutukset määritettiin sytopaattisella vaikutuksella (CPE), inhibitio-, kiinnittymis- ja viruksentorjuntamäärityksillä. Tulokset: Saadut 50 prosentin sytotoksisuuspitoisuuden (CC 50 ) arvot olivat 237,5, 555,0 ja < 1,25 μg/ml 45 L Ea:lle, 45 L Et:lle ja 45 L H:lle. 45 L Ea osoitti suurinta viruksen estotehoa, 75 %, 125 μg/ml:ssa. Sekä 45 L Ea että 45 L Et aiheuttivat 100 %:n jäännösviruksen eston 250 μg/ml:ssa. Selektiivisyysindeksin arvot 45 L Ea:lle, 45 L Et:lle ja 45 L H:lle olivat 2,65, 1,75 ja 0,10, mikä osoittaa, että 45 L Ea:lla oli kolmesta uutteesta suurin antiviraalinen aktiivisuus. Päätelmät: Tämä tutkimus osoitti, että etyyliasetaatti on paras liuotin, jota voidaan käyttää G. parvifolian lehdistä saatavan uutteen saamiseksi, jolla on voimakas antiviraalinen vaikutus.

**Tulos**

Garcinia parvifolia -lehtiuutteiden virussidinen aktiivisuus eläinsoluviljelmissä

**Esimerkki 1.1794**

Proteiinien ja peptidien translaation jälkeinen muokkaus ubikitiinillä, joka on evolutiivisesti erittäin konservoitunut 76 jäännösproteiini, ja ubikitiinin kaltaisilla modifioijilla on osoittautunut tärkeäksi säätelymekanismiksi erilaisissa solutoiminnoissa. Eukaryoottivirusten tiedetään muokkaavan proteiinien ubikitinaatiota omaksi edukseen eri tavoin. Samaan aikaan myös todisteet deubikitinaation merkityksestä virusten kohteena kasvavat. Tässä katsauksessa keskitytään tunnettuihin virusten vuorovaikutuksiin proteiinien deubikitinaation kanssa, virusentsyymeihin, joille on äskettäin osoitettu deubikitinaatioaktiivisuutta, ja virusten ubikitiinin kaltaisten sekvenssien tehtäviin. Kruunu

**Tulos**

Minireview Deubikvitinaatio virusinfektiossa

**Esimerkki 1.1795**

Ihmiskunnat kohtaavat maailmanlaajuisesti yhä useammin tartuntatauteja ja mikrobilääkeresistenssiä, jotka leviävät nopeammin ja joita esiintyy yhä useammin. Tieto tautien esiintymisestä ja maailmanlaajuisesta leviämisestä on tärkeää tautipesäkkeiden hallitsemiseksi ja epidemioiden ehkäisemiseksi. Tässä tutkimuksessa suoritimme haulikkosekvensoinnin 18:sta kansainvälisestä lentokoneesta, jotka saapuivat Tanskan Kööpenhaminaan yhdeksästä kaupungista kolmelta maailman alueelta, peräisin olevasta käymäläjätteestä. Keskimäärin 18,6 gigatavua (14,8-25,7 gigatavua) Illuminan parittaista raakasekvenssidataa tuotettiin, puhdistettiin, trimmattiin ja kartoitettiin bakteerien ja mikrobilääkeresistenssigeenien referenssisekvenssitietokantoja vasten. Resistenssigeeneille osoitettiin keskimäärin 106 839 lukua (0,06 %), ja kaikissa näytteissä esiintyi eniten tetrasykliini-, makrolidi- ja beetalaktaamiresistenssigeenejä koodaavia geenejä. Mikrobilääkeresistenssiä koodaavien geenien, myös kriittisen tärkeiden resistenssien (esim. bla CTX-M ), esiintyvyys ja monimuotoisuus oli huomattavasti suurempi Etelä-Aasiasta peräisin olevissa lentokoneissa kuin Pohjois-Amerikassa. Salmonella enterica -bakteeria ja norovirusta havaittiin myös enemmän Etelä-Aasiassa, kun taas Clostridium difficile -bakteeria esiintyi eniten Pohjois-Amerikasta peräisin olevissa näytteissä. Tutkimuksemme on ensimmäinen askel kohti mahdollista uutta strategiaa maailmanlaajuisessa seurannassa, jonka avulla voidaan havaita samanaikaisesti useita ihmisten terveyttä uhkaavia geneettisiä tekijöitä, tartunnanaiheuttajia ja resistenssigeenejä. Maailmanlaajuisesti tartuntataudit aiheuttavat noin 22 prosenttia kaikista ihmisten kuolemantapauksista 1 . Väestöntiheyden kasvun, mikrobilääkkeiden käytön lisääntymisen, luonnonvaraisten eläinten elinympäristöjen häiriintymisen sekä maailmanlaajuisen matkustamisen ja kaupan lisääntymisen vuoksi tämän määrän on arvioitu kasvavan tulevina vuosina 2,3 . Nopeat maailmanlaajuiset seurantajärjestelmät zoonoosien ja ihmisen patogeenien maailmanlaajuisen leviämisen varhaista havaitsemista varten mahdollistaisivat tautipesäkkeiden hallinnan ja epidemioiden ehkäisyn 4,5 . Ihmisten terveyteen kohdistuvien välittömien vakavien seurausten lisäksi tartuntataudit voivat aiheuttaa lisääntyvää taloudellista rasitusta terveydenhuoltojärjestelmille ja rajoittaa matkustamista, kauppaa jne. Mikrobilääkeresistenssin maailmanlaajuinen leviäminen bakteeripatogeeneissä on toinen merkittävä uhka ihmisten terveydelle, mutta emme vielä tiedä paljonkaan siitä, miten nämä geenit kulkevat ja leviävät maailmanlaajuisesti 6 . Nykyinen kansainvälinen tautien seurantajärjestelmä perustuu pääasiassa raportteihin, joita lääkärit tekevät tartunnan saaneiden potilaiden hoidon jälkeen 7 . Alueellisia ja maailmanlaajuisia verkostoja on pyritty perustamaan, jotta voidaan

**Tulos**

Kaukolentojen käymäläjätteen metagenominen analyysi; askel kohti tartuntatautien ja mikrobilääkeresistenssin maailmanlaajuista seurantaa OPEN

**Esimerkki 1.1796**

† Taustaa M1-perheen metallopeptidaaseja esiintyy kaikissa heimoissa (paitsi viruksissa), ja ne ovat tärkeitä solusyklin sekä normaalin kasvun ja kehityksen kannalta. M1-molekyyleillä on usein spatiotemporaalisia ilmentymismalleja, jotka mahdollistavat aktiivisuuden tiukan säätelyn. M1:tä koodaavien geenien mutaatiot aiheuttavat sairauksia ja ovat usein tappavia. Tällä sinkkimetallopeptidaasiperheellä on kaikilla yhteinen katalyyttinen alue, joka sisältää tunnusomaisen aminohappoeksopeptidaasin (GXMXN) ja sinkkiä sitovan (HEXXH[18X]E) motiivin. Lisäksi M1-aminopeptidaasit sisältävät usein myös muita kalvoassosiaatio- ja/tai proteiinien vuorovaikutusmotiiveja. Nämä proteiinien vuorovaikutusalueet voivat toimia M1-entsymaattisesta aktiivisuudesta riippumatta ja ne voivat vaikuttaa proteiinien monitoiminnallisuuteen. † Laajuus Esitetään lyhyt katsaus kasveissa ja eläimissä esiintyviin M1-metalloproteaaseihin ja niiden tehtäviin solusyklissä. Eläimillä ihmisen puromysiiniherkkä aminopeptidaasi (PSA) toimii mitoosin ja ehkä meioosin aikana, kun taas hyönteisten homologia puromysiiniherkkää aminopeptidaasia (PAM-1) tarvitaan meioosiin ja mitoosista poistumiseen; lopuilla ihmisen M1-perheen jäsenillä näyttäisi olevan suora tai epäsuora rooli mitoosissa/solun proliferaatiossa. Kasveissa meioottisen profaasin aminopeptidaasi 1 (MPA1) on välttämätön meioosin ensimmäisille vaiheille, ja aminopeptidaasi M1 (APM1) näyttää olevan tärkeä mitoosissa ja solun jakautumisessa. † Johtopäätökset M1-metalloproteaasin aktiivisuus solusyklissä on konservoitunut eri heimoissa. Monikäyttöisten M1:ien toiminta, joka käsittelee pieniä peptidejä ja peptidihormoneja ja osallistuu proteiinien kulkeutumiseen ja signaalinsiirtoprosesseihin, vaikuttaa joko suoraan tai epäsuorasti solusykliin. Peptidisubstraattien ja vuorovaikutuksessa olevien proteiinikumppaneiden tunnistaminen on tarpeen, jotta M1:n toimintaa hedelmällisyydessä ja normaalissa kasvussa ja kehityksessä kasveissa voidaan ymmärtää.

**Tulos**

KATSAUS: OSA KASVIEN SELLUSYKLIÄ KOSKEVASTA ERIKOISNÄYTEESTÄ Monitoimisten M1-metallopeptidaasien rooli solusyklin etenemisessä

**Esimerkki 1.1797**

Kuolemaan johtavan adenoviruksen (AdV) aiheuttaman keuhkokuumeen ennustavat tekijät immuunipuutteisten aikuisten keskuudessa ovat epäselviä. Laboratoriossa vahvistetut, sairaalahoitoon joutuneet AdV-keuhkokuumeiset aikuiset otettiin prospektiivisesti mukaan Pekingin Chao-Yangin sairaalaan maaliskuusta kesäkuuhun 2013. Tällaisilta potilailta kerättiin kliiniset tiedot sekä kokoveren ja hengitysteiden eritteet. Kvantitatiivinen reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio suoritettiin viruskuorman kvantifioimiseksi. Yhteensä 14 AdV-keuhkokuumetapausta kirjattiin peräkkäin, ja neljä niistä oli kuolemaan johtaneita. Kymmenen tapausta aiheutti AdV-55, kolme AdV-7 ja yksi AdV-3. Kuolemaan johtaneiden tapausten ja eloonjääneiden tapausten potilaiden välillä ei ollut eroja iän, sukupuolen tai perussairauksien suhteen. Hengitysteiden eritteissä todettiin kuolintapauksiin kuolleiden potilaiden kohdalla (5.-7. päivänä taudin puhkeamisesta) korkeampi alkuperäinen viruskuormitus (8,578 ± 2,115 vs. 6,263 ± 1,225 Log 10 -kopiota/ml, p = 0,023). Kaikilla kuolemaan johtaneiden tapausten potilailla esiintyi viremiaa päivänä 12-14 (100 % vs. 66,7 %, p = 0,017). Korkeampi alkuperäinen viruskuorma hengitysteissä ja jatkuva viremia (yli 2 viikkoa) voivat ennustaa kuolemaan johtavia kliinisiä tuloksia. Kuva 4. Adv-kuormien kinetiikka peräkkäisissä ysköksissä ja kokoveressä, CK-MB- ja CTNI-taso 29-vuotiaalta elossa olevalta miespotilaalta, jolla oli sydänlihastulehdus. Y-akselilla viruskuormituksen taso esitetään log 10 DNA-kopiolukuna näytettä kohti ja sydänlihasentsyymitaso ilmaistaan log 2 CK-MB ng/ml ja log 2 CTNI ng/ml. CK-MB = kreatiinikinaasi-MB, CTNI = sydäntroponiini I.

**Tulos**

Jatkuva viremia ja korkea viruskuormitus hengitysteiden eritteissä ennustavat kuolemaa immunokompetenteilla aikuisilla, joilla on Adenoviruskeuhkokuume.

**Esimerkki 1.1798**

Vibrio anguillarum on patogeeninen bakteeri, joka tarttuu kampelaan ja aiheuttaa merkittäviä tappioita vesiviljelyalalla. Kampeloissa aiemmin tunnistettu VAA-proteiini liittyy näiden kalojen immuunipuolustukseen. Tässä tutkimuksessa rakennettiin V. anguillarum -bakteerin VAA-geeniä koodaava rekombinantti-DNA-plasmidi ja tutkittiin sen mahdollisuuksia DNA-rokotteena V. anguillarum -bakteerin aiheuttaman infektion ehkäisemiseksi kampelakaloissa. VAA-proteiinin ilmentyminen varmistettiin sekä in vitro solulinjoissa että in vivo kampelakaloissa. pcDNA3.1-VAA:n (pVAA) suojavaikutukset analysoitiin määrittämällä sIgM+-, CD4-1+-, CD4-2+- ja CD8β+-lymfosyyttien prosenttiosuus sekä VAA-spesifisten vasta-aineiden tuotanto kampeloissa sen jälkeen, kun ne oli immunisoitu DNA-rokotteella. V. anguillarum -rokotteen aiheuttamien haittojen jälkeen kampeloiden histopatologisia muutoksia immuunijärjestelmään liittyvissä kudoksissa, bakteerikuormitusta ja suhteellista prosentuaalista eloonjäämisprosenttia tutkittiin pVAA:n DNA-rokotekandidaatin tehokkuuden arvioimiseksi. Lihaksensisäisesti pVAA:lla immunisoitujen kalojen CD4-1 + , CD4-2 + ja CD8β + T-lymfosyyttien määrä lisääntyi merkittävästi päivinä 9, 11 ja 14 rokottamisen jälkeen saavuttaen T-solujen huipputasot päivinä 11 tai 14 rokottamisen jälkeen. SIgM + -lymfosyyttien prosenttiosuus saavutti huipputason viikoilla 4-5 immunisoinnin jälkeen. Spesifiset anti-V. anguillarum- tai anti-rVAA-vasta-aineet indusoitiin rokotetuissa kaloissa päivinä 28-35 rokotuksen jälkeen. Rokotettujen kampeloiden maksassa havaittiin vain vähäisiä histopatologisia muutoksia verrattuna merkittävään patologiaan, jota havaittiin kontrollirokotetuilla kaloilla. Lisäksi pVAA:lla suojattujen kalojen bakteeritaakka maksassa, pernassa ja munuaisissa oli pienempi bakteerihaasteen yhteydessä verrattuna pcDNA3.1-vektorilla ruiskutettuihin kontrollikaloihin. Lisäksi pVAA-rokote takaa 50,00 prosentin suhteellisen eloonjäämisprosentin V. anguillarum -infektion jälkeen. Yhteenvetona voidaan todeta, että tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa osoitetaan T-lymfosyyttivasteen alkuvaiheen induktio, jota seuraa B-lymfosyyttien induktio spesifisten vasta-aineiden tuottamiseksi kampelan DNA-immunisoinnin seurauksena. Tämä osoittaa pVAA:n merkittävän potentiaalin DNA-rokotekandidaattina V. anguillarum -infektion torjunnassa.

**Tulos**

Vibrio anguillarum -bakteerin VAA-geeniä koodaava DNA-rokote saa aikaan suojaavan immuunivasteen kampelassa.

**Esimerkki 1.1799**

Viimeisten kolmen kuukauden aikana uusi koronavirusepidemia (SARS-CoV-2) on lisääntynyt räjähdysmäisesti, ja se on vaikuttanut yli 100 tuhanteen ihmiseen kaikkialla maailmassa ja aiheuttanut valtavaa ahdinkoa tartuntamaiden talouksille ja yhteiskunnille. SARS-CoV-2:n geneettisen heterogeenisuuden ja alueellisen leviämisen tutkimiseksi on jo julkaistu lukuisia virussekvensseihin perustuvia analyysejä sekä tieteellisissä lehdissä että muissa kuin vertaisarvioiduissa kanavissa. Tutkimme kaikki tällä hetkellä saatavilla olevat täydelliset genomisekvenssit arvioidaksemme, onko niistä riittävästi tietoa luotettavia fylogeneettisiä ja fylogeografisia tutkimuksia varten. Analyysimme osoittaa selvästi, että nykyisissä tiedoissa on vakavia rajoituksia, minkä vuoksi kaikkia tuloksia olisi pidettävä parhaimmillaankin alustavina ja hypoteeseja tuottavina. Näin ollen on vältettävä osittaisiin tietoihin perustuvaa leimautumista ja jatkettava yhteisiä ponnisteluja epidemian luotettavaan jäljittämiseen tarvittavien sekvenssien määrän ja laadun lisäämiseksi. . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Analyysin nimi: SARS-CoV-2:n molekyylitason jäljittämisen ja sen vaikutusten uudelleenarviointi

**Esimerkki 1.1800**

Hiljattain kehitettiin AdvanSure™-pakkaus, joka perustuu multipleksi-reaaliaikaiseen PCR:ään 14 hengitystieviruksen samanaikaiseen havaitsemiseen. Vertailimme AdvanSuren suorituskykyä Seeplex® RV 15 ACE:n ja viljelmien suorituskykyyn määrittämällä niiden herkkyydet ja spesifisyydet yhdistettyä vertailustandardia vastaan. Neljäsataa kolmekymmentäseitsemän hengitystietutkimusnäytettä testattiin modifioidulla kuoripulloviljelymenetelmällä, RV 15 ACE:llä ja AdvanSure-menetelmällä. 437 näytteestä sata neljätoista näytettä (26,2 %) oli positiivisia viljelymenetelmällä, kun taas AdvanSure- tai RV 15 -menetelmällä positiivisia näytteitä oli 91 (20,8 %). Sata kaksitoista näytettä 114:stä viljelypositiivisesta näytteestä oli positiivisia AdvanSure-menetelmällä, lukuun ottamatta kahta näytettä (1 adenovirus, 1 hengitystiesynktiovirus [RSV]). Viljelyn, RV15:n ja AdvanSuren herkkyydet olivat 74,5 %, 89,8 % ja 95,1 %. Viljelyn, RV15:n ja AdvanSuren herkkyys kullekin testatulle virukselle oli seuraava: 91/100/96 % influenssa A:lle, 60/0/100 % influenssa B:lle, 63/95/97 % RSV:lle, 69/81/89 % adenovirukselle ja 87/93/93 % parainfluenssavirukselle. Niiden virusten osalta, jotka eivät kuulu viljelyyn, RV15:n ja AdvanSuren herkkyydet olivat seuraavat: 77/88 % rinovirukselle, 100/100 % koronavirus OC43:lle, 40/100 % koronavirus 229E/NL63:lle, 13/100 % metapneumovirukselle ja 44/100 % bocavirukselle. Viljelyn, RV15:n ja AdvanSuren kokonaisspesifisyys oli 100/98,9/99,5 %. AdvanSure havaitsi 45 koinfektoituneesta näytteestä 41 näytettä (91,1 %) koinfektoituneeksi, kun taas RV15 havaitsi 27 näytettä (60,0 %) koinfektoituneeksi. AdvanSure-määritys osoitti erinomaista suorituskykyä RV:n havaitsemisessa, ja se on arvokas väline RV-infektion hallinnassa.

**Tulos**

AdvanSure™-reaaliaikaisen RT-PCR:n arviointi verrattuna viljelyyn ja Seeplex RV15 -menetelmään hengitystievirusten samanaikaista havaitsemista varten ☆.

**Esimerkki 1.1801**

Tapaukset analysoitiin yleisten ominaisuuksien, altistumislähteen, aikajänteen ja tartunnan syntyperän osalta. Sukupuoli, ikä ja perussairaudet analysoitiin 38 kuolemantapauksen osalta. Tulokset: Aluksi analysoitiin perusteellisesti 28 muuta tartunnan saanutta indeksipotilasta. Keski-ikä oli 55 vuotta, mikä oli hieman korkeampi kuin yleinen 50 vuoden keskiarvo. Kuten useimmissa muissakin maissa, sairastuneita oli enemmän miehiä kuin naisia. Tapauksiin kuolleiden osuus oli 19,9 prosenttia, mikä oli alhaisempi kuin maailmanlaajuinen 38,7 prosentin osuus ja Saudi-Arabian osuus (36,5 prosenttia). Kaikkiaan 184 potilasta sai sairaalainfektion, eikä tartuntoja saatu yhteisössä. Tärkeimmät perussairaudet olivat hengityselinsairaudet, syöpä ja verenpainetauti. Epidemian puhkeamiseen vaikuttivat pääasiassa myöhäinen diagnoosi, "superlevittäjien" karanteenin epäonnistuminen, perheiden hoito- ja vierailutoiminta, potilaiden salassapito, Etelä-Korean hallituksen heikko viestintä, riittämätön sairaalainfektioiden hallinta ja "lääkäriostokset". Epidemia oli täysin sairaalainfektio, ja se johtui suurelta osin infektioiden hallinnan ja politiikan puutteista eikä niinkään biolääketieteellisistä tekijöistä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) taudinpurkaus Etelä-Koreassa vuonna 2015: epidemiologia, ominaispiirteet ja vaikutukset kansanterveyteen

**Esimerkki 1.1802**

Olemme aiemmin luoneet pysyvän virusperäisen keskushermostoinfektion mallin käyttämällä kahden viikon ikäisiä immunologisesti normaaleja (geneettisesti muuttumattomia) hiiriä ja rekombinantti tuhkarokkovirusta (MV). Tämän malliinfektion avulla tutkimme säätelytason T-solujen (Treg-solut) roolia immuunivasteen säätelijöinä aivoissa ja arvioimme, voidaanko pysyvää keskushermostoinfektiota muokata manipuloimalla Treg-soluja periferiassa. CD4+CD25+Foxp3+-Treg-soluja laajennettiin tai vähennettiin CNS-infektion pysyvän vaiheen aikana, ja analysoitiin seurauksia virusspesifiseen immuunivasteeseen ja pysyvän infektion laajuuteen. Virusspesifiset CD8 + T-solut, jotka tunnistivat pääasiassa H-2D b -esimerkin viruksen hemagglutiniini epitooppia MV-H 22-30 (RIVINREHL), kvantifioitiin aivoissa pentamerivärjäyksellä. Tregien laajeneminen sen jälkeen, kun vatsakalvonsisäisesti (i.p.) oli annettu superagonistista anti-CD28-vasta-ainetta D665, joka aiheutti ohimenevää immunosuppressiota, aiheutti lisääntynyttä viruksen lisääntymistä ja leviämistä keskushermostossa. Sitä vastoin Treg-solujen vähentäminen difteriatoksiinilla (DT) DEREG-hiirissä (depletion of regulatory T cells) sai aikaan virusspesifisten CD8+-efektor-T-solujen lisääntymisen aivoissa ja vähensi pysyvää infektiota. Nämä tiedot osoittavat, että perifeeristen Treg-solujen manipulointia voidaan hyödyntää viruksen persistenssin säätelyssä keskushermostossa.

**Tulos**

Foxp3 + säätelytason T-solut kontrolloivat viruksen aiheuttaman CNS-infektion pysyvyyttä.

**Esimerkki 1.1803**

Ihminen luo ekologisesti yksinkertaistettuja maisemia, jotka suosivat joitakin luonnonvaraisia lajeja mutta eivät toisia. Tässä tutkimuksessa tarkastelemme mahdollisuutta, että ne lajit, jotka sietävät ihmisen muokkaamia ympäristöjä tai pärjäävät niissä hyvin, eli synantrooppiset lajit, ovat pääasiassa zoonoottisten uusien ja uudelleen ilmenevien tartuntatautien isäntiä. Käytämme tähän maailmanlaajuisia luonnonvaraisten eläinten suojelutietoja ja luonnonvaraisten eläinten isäntätietoja, jotka on poimittu systemaattisesti tarkistetusta uusien tartuntatautien kirjallisuudesta. Näyttöä tästä suhteesta tarkastellaan painottaen erityisesti Australasian, Kaakkois-Aasian ja Itä-Aasian alueita. Havaitsemme, että synantrooppiset villieläinten isännät ovat noin 15 kertaa todennäköisemmin kuin muut villieläimet tällä alueella uusien tartuntatautien lähteenä, ja tämä yhteys on olennaisesti riippumaton lajin taksonomiasta. Merkittävä positiivinen yhteys EID-tauteihin on ilmeinen myös niiden villieläinlajien osalta, joiden suojeluriski on vähäinen. Koska sellaisten kotoperäisten ja alueelle tuotujen lajien lisääntyminen ja leviäminen, jotka pystyvät sopeutumaan ihmisen aiheuttamiin maiseman muutoksiin, tapahtuu niiden lajien kustannuksella, jotka ovat kaikkein haavoittuvimpia elinympäristön häviämiselle, havaintomme viittaavat mekanismiin, joka yhdistää maan muuttamisen, biologisen monimuotoisuuden maailmanlaajuisen vähenemisen ja luonnonvaraisista eläimistä peräisin olevien tarttuvien tautitartuntojen lisääntymisen.

**Tulos**

Luonnonvaraisten nisäkkäiden synantropia uusien tartuntatautien määrittäjänä Aasian ja Australian alueella.

**Esimerkki 1.1804**

Taustaa: Terveydenhuoltotutkimuksessa etäisyyden arvioimiseksi on käytetty useita menetelmiä. Tässä tutkimuksessa, jossa keskitytään sydänkatetrointipalveluihin, käytetään euklidista, Manhattanin ja vähemmän tunnettua Minkowskin etäisyysmittausta arvioimaan etäisyyksiä potilaan asuinpaikasta sairaalaan. Etäisyysmetriikat tuottavat yleensä epätarkempia arvioita kuin varsinaiset mittaukset, mutta jokainen metriikka tarjoaa yhden mallin tietyn verkon matkoista. Sen vuoksi etäisyysmittareita, toisin kuin todellisia mittauksia, voidaan käyttää suoraan alueellisessa analyyttisessä mallintamisessa. Euklidista etäisyyttä käytetään useimmiten, mutta se ei todennäköisesti ole sopivin mittari. Minkowskin etäisyys on lupaavampi menetelmä. Kullakin mittarilla estimoituja etäisyyksiä verrataan tieetäisyys- ja matka-aikamittauksiin, ja optimoitu Minkowskin etäisyys otetaan käyttöön spatiaalisessa analyyttisessä mallintamisessa. Menetelmät: Maantieetäisyys ja matka-aika lasketaan kunkin sydänkatetrointiin menevän potilaan asuinpaikan postinumerosta asianomaiseen sairaalaan. Minkowskin metriikka optimoidaan matka-ajan ja tieetäisyyden lähentämiseksi. Tämän jälkeen etäisyysarvioita ja etäisyysmittauksia verrataan kuvailevien tilastojen ja visuaalisten kartoitusmenetelmien avulla. Optimoitua Minkowskin metriikkaa käytetään paikkatietopainomatriisin avulla paikkatietoregressiomallissa, jolla tunnistetaan sosioekonomiset tekijät, jotka ovat merkittävästi yhteydessä sydänkatetrointiin. Minkowskin kerroin, joka parhaiten approksimoi tieetäisyyttä, on 1,54; 1,31 approksimoi parhaiten matka-aikaa. Jälkimmäinen on myös hyvä ennustaja tieetäisyydelle, joten se tarjoaa parhaan yksittäisen mallin potilaan asuinpaikan ja sairaalan välisestä matkasta. Euklidinen metriikka ja optimaalinen Minkowskin metriikka otetaan vaihtoehtoisesti käyttöön regressiomallissa, ja tuloksia verrataan keskenään. Minkowskin menetelmä tuottaa luotettavampia tuloksia kuin perinteinen euklidinen metriikka. Päätelmät: Tien etäisyys- ja matka-aikamittaukset ovat tarkimpia arvioita, mutta niitä ei voida suoraan toteuttaa spatiaalisessa analyyttisessä mallintamisessa. Euklidisella etäisyydellä on taipumus aliarvioida maantieetäisyyttä ja matka-aikaa; Manhattanin etäisyydellä on taipumus yliarvioida molempia. Optimoitu Minkowskin etäisyys korjaa osittain niiden puutteet; se tarjoaa yhden ainoan mallin matkoista verkossa. Menetelmä on joustava, soveltuu analyyttiseen mallintamiseen ja on perinteisiä mittareita tarkempi; sen käyttö lisää viime kädessä alueellisten analyyttisten mallien luotettavuutta.

**Tulos**

Etäisyysmittojen vertailu terveyspalvelujen suunnittelun alueellisessa analyyttisessä mallintamisessa.

**Esimerkki 1.1805**

Taustaa: Ihmisen adenovirukset (HAdV) aiheuttavat monenlaisia sairauksia. Hengitystieinfektioita sairastavien sairaalahoitoa saavien lasten HAdV-viruksiin liittyvä genotyyppien monimuotoisuus ja epidemiologiset tiedot ovat kuitenkin vähäisiä. Tässä kuvataan RTI-tapauksiin liittyvien HAdV:iden epidemiologiaa ja genotyyppijakaumaa Pekingissä, Kiinassa. Menetelmät: Nasofaryngeaaliset aspiraatit (NPA) kerättiin sairaalahoitoon joutuneilta lapsilta, joilla oli RTI:t huhtikuusta 2017 maaliskuuhun 2018. HAdV:t havaittiin TaqMan-pohjaisella kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiomäärityksellä (qPCR), ja heksongeeniä käytettiin fylogeneettiseen analyysiin. Epidemiologiset tiedot analysoitiin SPSS 21.0 -ohjelmistolla (statistical product and service solutions). Tulokset: HAdV havaittiin 72:ssa (5,64 %) 1276:sta NPA-näytteestä, ja suurin osa (86,11 %, 62/72) HAdV-positiivisista tapauksista havaittiin alle 6-vuotiailla lapsilla. HAdV-B3 (56,06 %, 37/66) ja HAdV-C2 (19,70 %, 13/66) olivat yleisimpiä. HAdV-tartunnan saaneista 72 tapauksesta 27:llä (37,50 %) oli samanaikainen tartunta muiden hengitystievirusten kanssa, yleisimmin parainfluenssaviruksen (12,50 %, 9/72) ja rinoviruksen (9,72 %, 7/72) kanssa. Viruskuorman log-luku vaihteli 3,30:stä 9,14:ään kopioon millilitrassa NPA:ta, eikä HAdV-mono- ja yhteisinfektioryhmien välillä ollut merkittävää eroa. Tärkeimmät kliiniset oireet HAdV-infektoituneilla potilailla olivat kuume ja yskä, ja 62:lla (86,11 %, 62/72) diagnosoitiin keuhkokuume. Lisäksi HAdV:tä havaittiin ympäri vuoden, ja sen esiintyvyys oli suurempi kesällä. Päätelmät: HAdV:n esiintyvyys liittyy ikään ja vuodenaikaan. HAdV-B- ja HAdV-C-virukset levisivät samanaikaisesti sairaalahoitoon joutuneiden, RTI:tä sairastavien lasten keskuudessa Pekingissä, ja HAdV-B-tyyppi 3 ja HAdV-C-tyyppi 2 olivat yleisimpiä.

**Tulos**

Ihmisen adenovirus sairaalahoitoon joutuneiden lasten keskuudessa, joilla on hengitystieinfektioita vuonna

**Esimerkki 1.1806**

Teimme tutkimuksen selvittääksemme, aiheuttavatko Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksen (TMEV) GDVII-kanta, jolla on korkea neurovirulenssi, ja demyelinoiva, matalan neurovirulenssin BeAn-kanta apoptoosia hiiren astrosyyteissä. Astrosyytit, keskushermoston pääasiallinen gliasolupopulaatio, olivat puolierotteisia GDVII-viruksen replikaatiolle. Ohjelmoitu solukuolema, jota osoitti apoptoosispesifinen kaspaasi-3-proteaasiaktiivisuus, oli suurimmillaan 8 tuntia GDVII-infektion jälkeen, kun m.o.i. oli 1. Puhdistetut TMEV-kapsidiproteiinit VP1, VP2 ja VP3 eivät aiheuttaneet apoptoosia, mutta vasta-aineet VP1:tä ja VP2:ta vastaan estivät sen. Kaspaasi-3:n aktiivisuuden estäminen vasta-aineilla sekä virtaussytometriakokeet osoittivat, että TNF:ään liittyvä apoptoosia indusoiva ligandi (TRAIL) ja TNF-␣-reseptori (TNF-R) ovat osallisina apoptoosin signaloinnissa. Käänteisesti TNF-␣ ja TRAIL-reseptori eivät olleet säänneltyjä. Lisäksi toiminnallisten TNF-␣-reseptorien määrä, mutta ei niiden affiniteetti, lisääntyi apoptoottisissa GDVII-viruksen infektoimissa astrosyyteissä, mikä vahvistettiin sitoutumiskokeissa 125 I-merkityllä rekombinanttihiiren TNF-␣:lla. In vivo -tutkimukset osoittivat, että suurin osa viruksella kuormitetuista soluista, kun ne injektoitiin SJL-hiirten aivoihin, olivat neuroneja, mutta hyvin harvat osoittivat TUNEL-värjäytymistä. Sitä vastoin monet löydetyistä apoptoottisista soluista olivat positiivisia myös GFAP-värjäyksen suhteen.

**Tulos**

Korkean neurovirulenssin GDVII-virus indusoi apoptoosia hiiren astrosyyteissä tuumorinekroositekijä (TNF)-reseptorin ja TNF:ään liittyvän apoptoosia indusoivan ligandin välityksellä.

**Esimerkki 1.1807**

Johdanto: Adenovirus tyyppi 55:n (HAdV-55) vakavia tapauksia immuunipuutteisilla aikuisilla on raportoitu satunnaisesti Kiinassa vuodesta 2008 lähtien. Kriittisimmin sairastuneiden potilaiden, joilla on HAdV-55:n aiheuttama vaikea akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) ja jotka tarvitsevat invasiivista mekaanista ventilaatiota (IMV) ja/tai kehonulkoista kalvohapenottoa (ECMO), kliiniset piirteet ja tulokset puuttuvat. Menetelmät: Teimme prospektiivisen, yhden keskuksen havainnointitutkimuksen ARDS:n aiheuttamasta keuhkokuumeesta immunokompetenteilla aikuisilla, jotka otettiin hengitystieinfektioiden teho-osastollemme. Keräsimme ja analysoimme prospektiivisesti kliinisiä, laboratorio- ja radiologisia ominaisuuksia, hengitysteiden ja veren viruskuormituksen peräkkäisiä testejä, hoitoja ja tuloksia. Mukaan otettiin tulokset yhteensä viidestä peräkkäisestä potilaasta, joilla oli vakava ARDS ja joilla oli vahvistettu HAdV-55-infektio. Kaikki viisi potilasta olivat immunokompetentteja nuoria miehiä, joiden keski-ikä oli 32 vuotta. Keskimääräinen aika hengenahdistuksen alkamisesta oli 5 päivää. Valtimoverikaasuanalyysi teho-osastolle tullessa osoitti syvää hypoksiaa. Keskimääräinen osittainen happiosapaine / hengitetyn hapen osuus oli 58,1. Keskimääräinen kesto alkamisesta rintakehän röntgenkuvissa (CXR) havaittuun yhden keuhkolohkon konsolidoitumiseen oli 2 päivää ja ensimmäisestä positiivisesta CXR-kuvasta molemminpuoliseen monilohkoiseen keuhkoinfiltraattiin 4,8 päivää. Viruskuorma oli yli 1 × 10 8 kopiota kolmella potilaalla ja 1 × 10 4 yhdellä potilaalla. Se oli negatiivinen ainoalla potilaalla, joka selvisi hengissä. Ei-invasiivisen ylipaineventilaation (NPPV) epäonnistumisen keskimääräinen kesto oli 30,8 tuntia ja IMV:n epäonnistumisen keskimääräinen kesto 6,2 päivää. Neljä potilasta sai laskimoperäistä ECMO:ta. Neljä (80 %) viidestä potilaasta kuoli, vaikka he saivat asianmukaista hengitystukea. Päätelmät: HAdV-55 voi aiheuttaa vakavan ARDS:n immunokompetenteille nuorille miehille. Jatkuva korkea kuume, hengenahdistus ja nopea eteneminen hengitysvajaukseksi kahden viikon kuluessa sekä molemminpuoliset konsolidaatiot ja infiltraatit ovat HAdV-55:n aiheuttaman vakavan ARDS:n yleisimmät kliiniset oireet. Viruskuorman seuranta voi auttaa ennustamaan taudin vakavuutta ja lopputulosta. NPPV:n ja IMV:n epäonnistumisprosentit olivat hyvin korkeat, mutta ECMO saattaa silti olla ensisijainen hengityksen tukihoito.

**Tulos**

Adenovirus tyyppi 55:n aiheuttama äkillinen vakava akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä immuunipuutteisilla aikuisilla vuonna 2013: prospektiivinen seurantatutkimus.

**Esimerkki 1.1808**

Interferonin (IFN) indusoima transmembraaniproteiini 3 (IFITM3) on solun sisäinen tekijä, joka rajoittaa influenssavirusinfektioita. Osoitimme aiemmin, että IFITM3:n hajoamista lisää sen ubikitinaatio, vaikka tästä modifikaatiosta vastuussa oleva ubikitiiniligaasi on jäänyt hämärän peittoon. Tässä osoitamme, että E3-ubikitiiniligaasi NEDD4 ubikitinoi IFITM3:a soluissa ja in vitro. Tämä IFITM3:n ubikitinaatio on riippuvainen IFITM3:n PPxY-motiivin ja NEDD4:n WW-domeenia sisältävän alueen läsnäolosta. NEDD4:n tyrmäävissä hiiren alkion fibroblasteissa havaittiin IFITM3:n puutteellista ubikitinaatiota ja suuren IFITM3:n basaalitason kertymistä verrattuna villityypin soluihin. Kohonneet IFITM3-tasot suojasivat merkittävästi NEDD4 knockout -soluja influenssa A- ja B-virusten aiheuttamalta infektiolta. Vastaavasti NEDD4:n knockdown ihmisen keuhkosoluissa johti IFITM3:n tasaisen tilan lisääntymiseen ja influenssavirusinfektion vähenemiseen, mikä osoittaa tämän NEDD4:stä riippuvaisen IFITM3:n säätelymekanismin säilymisen hiiren ja ihmisen soluissa. Koska NEDD4:n tiedetään olevan yhteydessä lysosomeihin, osoitamme ensimmäistä kertaa, että IFITM3:n vakaan tilan liikevaihto tapahtuu lysosomaalisen hajoamisreitin kautta. Kaiken kaikkiaan tässä työssä tunnistetaan NEDD4-entsyymi uudeksi terapeuttiseksi kohteeksi influenssavirusinfektioiden ehkäisemiseksi ja esitellään uusi paradigma IFITM3:n solutasojen säätelylle IFN:stä tai infektiosta riippumatta.

**Tulos**

E3-ubikitiiniligaasi NEDD4 edistää influenssaviruksen infektiota vähentämällä antiviraalisen proteiinin IFITM3 tasoja.

**Esimerkki 1.1809**

Tritrichomonas foetus on flagellaattinen protisti, joka aiheuttaa nuorille kissoille yleisesti paksusuolen ripulia, joka vaihtelee. Raportoimme vakavasta T. foetus -infektiosta paksusuolessa, paksusuolessa ja ileumissa sekä samanaikaisesta kissan enterokoronaviruksesta (FCoV) ja kissan panleukopenia-viruksesta (FPV) 3 kuukauden ikäisellä bengalinkissalla, jolla oli ollut 8 päivän ajan oksennusta, ripulia, menestymishäiriöitä ja yskää. Paksusuolessa todettiin alkueläimiä, jotka täyttivät luumenin ja kryptat ja tunkeutuivat ajoittain lamina propriaan, ja ne vahvistettiin PCR:llä T. foetus "kissan genotyypiksi". PCR:llä tehty ulosteen arviointi osoitti samanaikaisen FCoV- ja FPV-tartunnan. On mahdollista, että FPV:n aiheuttama immunosuppressio vaikutti histologisesti havaittuun ennennäkemättömään T. foetus -tartunnan voimakkuuteen. FPV-infektion häviämisen aikana ja sen jälkeen tehtävät tutkimukset ovat ratkaisevia sen määrittämiseksi, vaikuttaako T. foetus -yhdysinfektio FPV-infektiosta selviytyneiden pitkän aikavälin ennusteeseen. Ruho toimitettiin Sydneyn yliopiston eläinlääketieteellisen patologian diagnostiikkalaitokselle post mortem- ja histopatologista tutkimusta varten. Täydellinen post mortem -tutkimus suoritettiin, ja näytteet kerättiin ja kiinnitettiin 10-prosenttiseen neutraalipuskuroituun formaliiniin ja käsiteltiin histopatologista tutkimusta varten. Leikkeet (4 μm) värjättiin hematoksyliini- ja eosiinivärjäyksellä (H&E), periodihappo-Schiff-värjäyksellä (PAS), Giemsa-värjäyksellä ja Grocottin metenamiinihopeavärjäyksellä. Ulostenäyte toimitettiin IDEXX Feline Diarrhoea -testiin.

**Tulos**

Fulminantti Tritrichomonas foetus "kissan genotyypin" infektio 3 kuukauden ikäisellä kissanpennulla, johon liittyy virusperäinen samanaikainen infektio.

**Esimerkki 1.1810**

Taustaa. Tarkka etiologinen diagnoosi on edelleen haastavaa lasten yhteisperäisessä keuhkokuumeessa (CAP). Menetelmät. Teimme retrospektiivisen tutkimuksen CAP:n etiologiasta kahdessa lapsipotilasryhmässä, joille tehtiin joustava bronkoskopia (FOB) ja bronkoalveolaarinen huuhtelu (BAL); lapset, joilla oli akuutti reagoimaton CAP (NR-CAP; n 5 127) tai toistuva CAP (Rec-CAP; n 5 123). Kontaminaatioriskiä pyrittiin rajoittamaan toimenpitein, ja BAL-nesteen kvantitatiivista bakteeriviljelyä käytettiin (merkityksen raja-arvo R10 4 pesäkkeitä muodostavaa yksikköä/ml). Myös veriviljelytulokset, serologiset testitulokset, nenänielun erityslöydökset ja keuhkopussinesteen viljelytulokset arvioitiin, jos ne olivat saatavilla. Tulokset. Tartunnanaiheuttaja todettiin 76,0 prosentissa tapauksista. Infektioista 51,2 %:ssa eristettiin aerobisia bakteereja, joista 75,0 % oli Haemophilus influenzae, 28,9 % Moraxella catarrhalis ja 13,3 % Streptococcus pneumoniae. Suurin osa (97,9 %) H. influenzae -kannoista oli ei-typisoituvia (NTHi). H. influenzae todettiin 26,0 prosentissa NR-CAP-tapauksista ja 51,2 prosentissa Rec-CAP-tapauksista, kun taas Mycoplasma pneumoniae oli hallitseva patogeeni NR-CAP-ryhmässä (34,9 prosenttia tapauksista) mutta ei Rec-CAP-ryhmässä (19,3 prosenttia). Viruksia todettiin 30,4 prosentissa tapauksista, ja hengitystieinfektioviruksia, parainfluenssaviruksia ja influenssaviruksia havaittiin eniten. Sekainfektioita todettiin 18,9 prosentilla NR-CAP-tapauksista ja 30,1 prosentilla Rec-CAP-tapauksista. Päätelmät. Erilaisia mikro-organismeja eristettiin, ja sekainfektioita esiintyi usein. NTHi oli yksi tärkeimmistä löydetyistä taudinaiheuttajista, erityisesti toistuvan CAP:n yhteydessä, mikä johtui mahdollisesti siitä, että FOB with BAL -menetelmällä voidaan havaita paremmin. Tämä viittaa siihen, että lasten CAP:n aiheuttamaa taakkaa voitaisiin vähentää käsittelemällä NTHi:tä pääasiallisena aiheuttajana.

**Tulos**

Bronchoalveolaarisen lavage-nesteen mikrobiologia lapsilla, joilla on akuutti, ei-reagoiva tai toistuva yhteisön hankkima keuhkokuume: Ei-tyypinvaraisen Haemophilus influenzae -bakteerin tunnistaminen tärkeimmäksi taudinaiheuttajaksi.

**Esimerkki 1.1811**

Hiiren maksan fumarylacetoasetaattihydrolaasin (FAH) koko sekvenssin kattavia synteettisiä dekapeptidejä (N ¼ 206) käytettiin hiiren hepatiittiviruksen (MHV) infektoimissa hiirissä kyseistä entsyymiä vastaan syntyneiden autovasta-aineiden (autoAb) spesifisyyksien analysoimiseksi. Nämä autoAb:t sitoutuivat pääasiassa FAH:n N- ja C-terminaalisiin peptideihin, joista reaktiivisimmat olivat 1e50 ja 390e420. Yllättäen, vaikka FAH-sekvenssi 1e50 on hyvin homologinen useiden MHV-proteiinien kanssa, C-terminaalinen osa ei ole. Lisäksi, vaikka autoAb reagoi homologisten peptidien kanssa, jotka ympäröivät jäännöksiä 70, 160 ja 360, tunnistettiin myös muita kuin samankaltaisia sekvenssejä, jotka ympäröivät jäännöksiä 130, 210, 240, 250 ja 300, mikä osoittaa, että autoAb:t eivät rajoittuneet epitooppeihin, joilla on sekvenssihomologia. Tuotettujen anti-MHV- tai anti-FAH-vasta-aineiden määrän ja peptidireaktiivisuuden välillä ei myöskään ollut korrelaatiota. Lisäksi tietyn hiiren autoAb:n tunnistamien peptidien kirjo ei muuttunut merkittävästi ajan myötä, mikä viittaa siihen, että MHV:n aiheuttama autoimmuunivaste ei aiheuta epitooppien tunnistamisen leviämistä. Lopuksi, rotan maksan FAH:lla immunisoinnin jälkeen tuotettu anti-FAH Ab tunnisti olennaisesti samat hiiren FAH-alueet kuin MHV-infektoituneista hiiristä saatu autoAb. Tulokset osoittivat, että autoAb:n induktio ei liity ainoastaan molekulaariseen tai rakenteelliseen jäljittelyyn, vaan tukee pikemminkin Danger-mallia, jossa mikä tahansa aggressio, tässä tapauksessa MHV-infektio, on altis laukaisemaan autoAb:n tuotannon.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen A59 aiheuttamien autovasta-aineiden peptidispesifisyydet.

**Esimerkki 1.1812**

Tausta ja tavoite: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on levinnyt nopeasti koko Lähi-idässä sen jälkeen, kun se löydettiin vuonna 2012. Virus on merkittävä maailmanlaajuinen kansanterveysuhka, jolla voi olla tuhoisia vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa rakennettiin MERS-CoV:n genomin piikki 1 (S1) -alayksikköä koodaava rekombinantti adenoviruspohjainen rokote ja arvioitiin sen humoraalisia ja soluvälitteisiä immuunivasteita hiirillä. Hiiret immunisoitiin aluksi lihaksensisäisellä injektiolla ja tehostettiin 3 viikkoa myöhemmin intranasaalisella annostelulla. S1-proteiinin ilmentyminen keuhkoissa ja munuaisissa havaittiin tavanomaisella polymeraasiketjureaktiolla (PCR) ja immunohistokemialla (IHC), joka kohdistui S1-alayksikön tiettyihin alueisiin viikoilla 3, 4, 5 ja 6 ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Antigeenispesifiset humoraaliset ja soluvälitteiset immuunivasteet arvioitiin seerumissa ja soluviljelmissä sen jälkeen, kun S1-proteiiniin sisältyvällä spesifisellä 9-mer epitoopilla (CYSSLILDY) oli stimuloitu in vitro. Tulokset: S1-proteiinin ilmentyminen havaittiin IHC:llä vain Ad-MERS-S1-ryhmän munuaisissa viikolla 6 ensimmäisestä immunisoinnista ja Ad-MERS-S1-ryhmän keuhkoissa ja munuaisissa tavanomaisella PCR:llä viikoilla 3 ja 5 ensirokotuksen jälkeen. Rokote sai aikaan spesifisen S1-immunoglobuliini G -vasta-ainevasteen, joka havaittiin rokotettujen hiirten seerumeissa viikoilla 4 ja 6 ensimmäisen immunisoinnin alkamisesta. Th1:een liittyvien sytokiinien (interferoni-γ ja interleukiini [IL] 12) määrä lisääntyi merkittävästi ja Th2:een liittyvän sytokiinin IL-4 määrä väheni merkittävästi rokotetun ryhmän pernasoluviljelmässä kontrolliryhmiin verrattuna. Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että tämä MERS-CoV:n S1-alayksikköä koodaava rekombinanttinen adenovirusrokote saa aikaan mahdollisesti suojaavan antigeenispesifisen humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen hiirissä. Tämä tutkimus osoittaa lupaavan rokotteen MERS-CoV-infektion torjumiseksi ja/tai ehkäisemiseksi ihmisillä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen piikki 1 -alayksikköä koodaava rekombinanttinen adenovirusrokote saa aikaan voimakkaan humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen hiirissä.

**Esimerkki 1.1813**

Olemme aiemmin raportoineet, että sytomegalovirusperäistä UL94-proteiinia vastaan suunnatut vasta-aineet reagoivat ristiin solupinnan tetraspaniini transmembrane 4 superfamily member 7 (TM4SF7 tai NAG-2) -molekyylin kanssa indusoiden endoteelisolujen apoptoosia ja fibroblastien aktivoitumista potilailla, joilla on systeeminen skleroosi (SSc). Tavoitteenamme oli tuottaa potilaiden B-muistisoluista NAG-2:ta vastaan suunnattu ei-funktionaalinen mAb. Skleroderma-potilaiden ja kontrolliryhmien seerumeista peräisin olevien vasta-aineiden sitoutumista NAG-2-peptidiin on arvioitu suorilla ja kilpailevilla ELISA-menetelmillä. IgG-muisti-B-solut lajiteltiin, muunnettiin EBV:llä ja kloonattiin NAG-2-spesifisten mAb:iden saamiseksi. Endoteelisoluja ja fibroblasteja kasvatettiin vakio-olosuhteissa ja käytettiin toiminnallisiin testeihin. Potilaiden Ig:stä saadut anti-NAG-2-puhdistetut vasta-aineet indusoivat endoteelisolujen apoptoosia ja fibroblastien proliferaatiota. Potilaiden Ig:t, joista on poistettu anti-NAG-2 -fraktio, eivät harjoita tällaista toiminnallista aktiivisuutta. Näin ollen NAG-2-molekyyli on potentiaalinen uusi ehdokas SSc:n terapeuttiseen hoitoon. Tässä kuvaamme NAG-2-molekyyliä vastaan suunnatun ihmisen mAb:n tuottamista. Tällainen mAb ei säilytä mitään toiminnallista ominaisuutta ja pystyy estämään seerumin patogeneettisten anti-NAG-2-vasta-aineiden vaikutuksen. Suurimmalla osalla SSc-potilaista esiintyy tetraspaniini NAG-2:ta vastaan suunnattuja vasta-aineita, jotka välittävät sekä endoteelisolujen apoptoosia että fibroblastien proliferaatiota, jotka ovat taudin piirteitä. Saamamme ihmisen NAG-2-vastainen mAb estää signaalinsiirtoa, ja siksi se voi olla mahdollinen ehdokas SSc-taudin uudeksi hoitomuodoksi, sillä nykyiset biologiset hoitomuodot ovat tehottomia tai tehottomia.

**Tulos**

Anti-NAG-2 mAb:n tuottaminen potilaiden B-muistisoluista: merkitys systeemisen skleroosin uudenlaiselle hoitostrategialle.

**Esimerkki 1.1814**

Johdanto: Virusperäiset hengitystieinfektiot aiheuttavat huomattavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla. Olemme tehneet vastasyntyneiden teho-osastollamme prospektiivisen tutkimuksen, jossa selvitimme hengitystieinfektioiden esiintyvyyttä, niiden vaikutusta sekä epidemiologiaa ja tuloksia korkean riskin vastasyntyneillä. Potilaat ja menetelmät: Syyskuusta 2011 toukokuuhun 2013 tehtiin prospektiivinen tutkimus, johon osallistuivat kaikki ennenaikaiset, < 32 viikon raskausajalla syntyneet vastasyntyneet ja kaikki termiset vastasyntyneet, jotka otettiin vastasyntyneiden teho-osastolle minkä tahansa patologian vuoksi, jonka odotettiin kestävän yli kaksi viikkoa. Nasofaryngeaalinen aspiraatti (NPA) kerättiin ensimmäisenä elinpäivänä ja viikoittain kotiuttamiseen saakka virologista tutkimusta varten polymeraasiketjureaktiolla. Kun vauvoilla ilmeni hengitystieoireita, otettiin uusi NPA tällöin. Lääkäri täytti kliinisen lomakkeen. Tulokset: Analysoitiin yhteensä 60 vauvaa: 30:n (50 %) raskausikä oli < 32 viikkoa ja 36:n (60 %) paino oli alle 1500 g. Keräsimme yhteensä 256 nenänielunäytettä, joista 24 oli positiivisia (9,3 %). Nämä 24 positiivista näytettä vastasivat 13:aa kohorttiimme kuuluvaa lasta (21,6 % potilaista). Heistä 9:llä oli oireita, ja heillä oli 11 infektiojaksoa (kahdella potilaalla oli kaksi eri jaksoa, joiden välillä oli negatiivinen kontrolli). Yleisin tunnistettu virus oli rinovirus (19) 79 prosentissa tapauksista. Yleisimmät kliiniset tiedot olivat apneoiden esiintyminen tai lisääntyminen (75 %) ja happihoidon tarve. Päätelmät: HRV-infektiot ovat yleisiä vastasyntyneiden teho-osastolla, ja ennenaikaisilla lapsilla on suuri riski saada infektioita, joilla on kliinistä merkitystä. ---el 79% de las muestras (19) ---fue el rinovirus (RV). El dato clínico más frecuente fue la presencia o incremento de apneas (75 %) y la necesidad de oxigenoterapia. Conclusiones: Las infectiones por RV son frecuentes en la UCIN y los recién nacidos pretérmino tienen un alto riesgo de presentar infectiones de relevancia clínica.

**Tulos**

Viruksen aiheuttamat hengitystieinfektiot vastasyntyneiden tehohoitoyksikössä ଝ

**Esimerkki 1.1815**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) tai I529T-mutantti MERS-CoV, joka on eristetty Etelä-Korean potilailta (GenBank-tietokannan tunnistenumerot. KT029139.1 villin tyypin osalta ja KT868873.1 I529T-mutaation osalta) kasvatettiin 24-kuoppalevyssä, jossa oli monokerros Vero E6-soluja tai 293T-soluja, jotka ilmentävät vakaasti CD26:ta (1). Kun soluja oli inkuboitu 1 tunnin ajan 37 °C:ssa, viruksen supernatantti poistettiin ja solut peitettiin 1 ml:lla 1 %:n metyyliselluloosaa Dulbecco-modifioidussa Eagle-mediassa, joka sisälsi 10 %:n naudan sikiöseerumia. Levyjä inkuboitiin 3 d 37 °C:ssa, minkä jälkeen solut kiinnitettiin 4 %:n paraformaldehydillä ja 100 %:n metanolilla. MERS-CoV-plakit havaittiin käyttämällä kanin anti-MERS-CoV N-proteiinivasta-ainetta (Sino Biologic Inc.) ja vuohen anti-kaniini IgG sekundäärivasta-ainetta, joka oli konjugoitu piparjuuriperoksidaasilla (Invitrogen; https://www.thermofisher.com/us/en/home/brands/invitrogen.html). Virusplakit visualisoitiin inkuboimalla 0,05 % 33-diaminobensidiinitetrahydrokloridilla ja 0,01 % vetyperoksidilla 50 mmol/l Tris-HCl:ssä (pH 8,0). Solukerrokset vastavärjättiin trypan sinisellä väriaineella. MERS-CoV:n villityyppisiä tai mutanttisia piikkejä sisältäviä pseudotyyppisiä lentiviruksia tuotettiin 293T-soluista (Invitrogen) cotransfektiolla ihmisen immuunikatoviruksen runkoplasmidien kanssa, jotka ilmentävät tulikärpäslukiferaasia aiemmin kuvatulla tavalla (1). Käytimme pakkausplasmideja pLP1, pLP2 ja pLP/VSV-G (Invitrogen) sekä pLVX-Luc-IRES-ZsGreen1 (Clontech; https://www.takarabio.com). Piikkiproteiinien pseudotyypitystä varten käytettiin condon-optimoitua cDNA:ta, joka oli peräisin

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen mutanttien peräkkäinen ilmaantuminen ja laaja leviäminen, Etelä-Korea, 2015 Liite Materiaalit ja menetelmät Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen viljely ja plakkitesti

**Esimerkki 1.1816**

Parannettuja rokotteita ja adjuvantteja kehitetään, jotta voitaisiin vähentää pernaruton aerosolisoituja itiöitä sisältävän terrori-iskun aiheuttamaa uhkaa. Epävarmuutta on kuitenkin edelleen siitä, mikä on limakalvojen ja mikä on systeemisen immuniteetin tuottamisen suhteellinen hyöty isännän selviytymiselle pernaruton itiöiden hengitysteitse tapahtuvan altistumisen jälkeen. Tässä työssä tutkitaan, millainen vaikutus on sillä, että A/J-hiirille annostellaan lisensoitua ihmisrokotetta (Anthrax Vaccine Adsorbed, AVA) yhdistettynä CpG-oligodeoksinukleotidi (ODN) -adjuvanttiin vatsansisäisesti tai intranasaalisesti. Tulokset osoittavat, että suoja hengitysteitse leviävältä pernaruttolta korreloi pikemminkin vahvan systeemisen kuin limakalvojen immuunivasteen indusoitumisen kanssa, ja ne osoittavat, että suoja paranee ja nopeutuu merkittävästi lisäämällä CpG ODN:ää.

**Tulos**

AVA:n aiheuttama systeeminen mutta ei limakalvojen immuniteetti estää hengitysteitse tarttuvan pernaruton leviämisen

**Esimerkki 1.1817**

Yhden virkkeen tiivistelmä: Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisista löydöksistä, jotka koskevat geneettisiä ja fenotyyppisiä ominaisuuksia, joita tarvitaan H5-, H7- ja H9-alatyyppien zoonoottisten influenssavirusten ja H1-, H2- ja H3-alatyyppien pandemiavirusten leviämiseen ilmateitse. Monet ihmisten hengitystievirukset ovat peräisin eläimistä. Nykyään on esimerkiksi olemassa kahdeksan paramyxovirusta, neljä koronavirusta ja neljä ortomxovirusta, jotka aiheuttavat toistuvia epidemioita ihmisissä, mutta jotka ennen olivat rajoittuneet muihin isäntiin. Viime vuosikymmenen aikana useat samojen virusperheiden jäsenet ovat ylittäneet lajirajan eläimistä ihmisiin. Onneksi nämä virukset eivät ole vakiintuneet ihmisiin, koska niillä ei ole kykyä siirtyä pysyvästi ihmisten välillä. Nämä taudinpurkaukset ovat kuitenkin osoittaneet, että emme ymmärrä, mikä tekee viruksesta tarttuvan. Osittain influenssa A -viruksen zoonoosien ja pandemioiden suhteellisen suuren esiintymistiheyden vuoksi influenssan tutkimusyhteisö on alkanut tutkia viruksen geneettisiä ja biologisia ominaisuuksia, jotka vaikuttavat viruksen siirtymiseen nisäkkäiden välillä aerosolien tai hengityspisaroiden välityksellä. Tässä esitetään yhteenveto viimeaikaisista löydöksistä, jotka koskevat geneettisiä ja fenotyyppisiä ominaisuuksia, joita tarvitaan H5-, H7- ja H9-alatyyppien zoonoottisten influenssavirusten ja H1-, H2- ja H3-alatyyppien pandemiavirusten siirtymiseen ilmateitse. Hengitystievirusten tarttumisen määräävien tekijöiden ja mekanismien parempi ymmärtäminen on tärkeää paitsi perustieteellisestä näkökulmasta myös siksi, että se voi auttaa arvioimaan zoonoosivirusten ihmisten terveydelle aiheuttamia riskejä ja varautumaan tällaisiin riskeihin.

**Tulos**

Influenssa A -viruksen leviäminen hengitysteiden aerosolien tai pisaroiden välityksellä pandemiapotentiaalin kannalta tarkasteltuna.

**Esimerkki 1.1818**

Käyttämällä Taiwanin kansallisen sairausvakuutuslaitoksen (BNHI) korvausvaatimustietoja ja ensisijaisia tietoja, jotka kerättiin 940 potilaalta, jotka kävivät lääkärinsä luona poliklinikoilla täyttämässä kyselylomakkeen, tutkittiin sairaaloiden määrän valvontaa koskevan politiikan vaikutuksia käyntitiheyteen, hoitokuluihin ja potilastyytyväisyyteen. Havaitsimme, että avohoidon volyyminhallintapolitiikka vähensi lääkärinpalkkioita ja lisäsi sekä käyntien määrää että omavastuuosuuksia. Se ei kuitenkaan johtanut muutoksiin hoitokulujen kokonaismäärässä. Avohoidon menojen siirtäminen BNHI:ltä potilaille ei parantanut potilastyytyväisyyttä. Vaikka potilaat olivat tyytyväisiä jonotukseen, he eivät olleet tyytyväisiä palveluntarjoajien strategiaan rajoittaa käyntikiintiöitä tietyn ajanjakson aikana.

**Tulos**

Ambulanssihoitokäynnit ja hoidon laatu: onko volyyminhallintapolitiikalla merkitystä?

**Esimerkki 1.1819**

On kuvattu perhe, jossa esiintyy runsaasti Parkinsonin tautia, skitsofreniaa, kasvaimia, syndrooma-X:ää, nivelreumaa ja epilepsiaa. Perheen psykologiset käyttäytymismallit olivat seuraavat: luovuus ja korkea älykkyysosamäärä, hyperseksuaalinen käyttäytyminen, vähentynyt ruokahalu ja syömiskäyttäytyminen, unettomuus ja vähentynyt unirytmi, lisääntynyt taipumus hengellisyyteen, lisääntynyt taipumus riippuvuuteen, vähemmän kiintymyssuhteita ja kiintymyskäyttäytymistä sekä vasenkätisyys. Digoksiinin, hypotalamuksen erittämän endogeenisen Na þ -K þ ATPaasin estäjän, todettiin olevan koholla ja RBC-kalvon Na þ -K þ ATPaasiaktiivisuuden todettiin olevan alentunut kaikissa häiriöissä ja tutkitussa indeksoidussa perheessä. Hypotalamuksen digoksiini voi moduloida tietoista havaitsemista, ja sen toimintahäiriö voi johtaa skitsofreniaan. Digoksiini voi myös suosia tryptofaanin kuljetusta tyrosiinin sijaan, mikä johtaa depolarisoivien tryptofaanikataboliittien -serotoniinin, kinoliinihapon, strykniinin ja nikotiinin - lisääntyneisiin pitoisuuksiin ja hyperpolarisoivien tyrosiinikataboliittien -dopamiinin, noradrenaliinin ja morfiinin - vähentyneisiin pitoisuuksiin, mikä osaltaan vaikuttaa kalvojen Na þ -K þ-ATPaasin estymiseen kaikissa edellä mainituissa häiriöissä ja indeksoidussa perheessä. Digoksiinin aiheuttama kalvon Na þ -K þ ATPaasin esto voi johtaa lisääntyneeseen solunsisäiseen Ca 2þ:n ja vähentyneeseen Mg þ:n tasoon, mikä johtaa glutamaattieksitotoksisuuteen, onkogeenien aktivoitumiseen ja immuunijärjestelmän aktivoitumiseen. Digoksiinin aiheuttamat muuttuneet Ca þþ = Mg þþ -suhteet, vähentynyt ubikinonin määrä ja lisääntynyt doliholin määrä voivat vaikuttaa glykokonjugaattimetaboliaan, kalvojen muodostumiseen ja rakenteeseen sekä mitokondrioiden toimintaan, mikä johtaa edellä kuvattuihin moninaisiin häiriöihin, mukaan lukien indeksoituun perheeseen kuuluvat häiriöt. Isoprenoidireittiä ja välittäjäainemalleja verrattiin oikeakätisillä/vasemman aivopuoliskon dominoivilla ja vasenkätisillä/oikean aivopuoliskon dominoivilla henkilöillä. Indeksoidun perheen ja tutkittujen erilaisten häiriöiden biokemialliset mallit korreloivat oikeanpuoleisen aivopuoliskon dominanssissa saatujen mallien kanssa. Hyperdigoksinemiatila viittaa oikean aivopuoliskon dominanssiin. Hypotalamuksen digoksiini voi siis toimia neuroimmunoendokriinisen orkesterin pääkapellimestarina ja koordinoida eri soluelinten toimintoja. ª

**Tulos**

Hypotalamuksen digoksiini - keskeinen rooli tietoisessa havaitsemisessa, neuroimmunoendokriinisessä integraatiossa ja solutoimintojen koordinoinnissa - suhde hemisfääriseen dominanssiin.

**Esimerkki 1.1820**

Interferoni-indusoituvat transmembraaniproteiinit 1, 2 ja 3 (IFITM) estävät useiden vaippavirusten pääsyn isäntäsoluun mahdollisesti edistämällä kolesterolin kertymistä endosomaalisiin lokeroihin. IFITM3 on välttämätön influenssavirusinfektion hallinnassa hiirillä ja ihmisillä. Sen sijaan IFITM-proteiinien rooli koronavirusinfektiossa ei ole yhtä hyvin määritelty. Käytimme retrovirusvektorijärjestelmää koronavirusten sisäänpääsyn analysoimiseksi ja tutkimme ihmisiin sopeutuneiden ja uusien koronavirusten alttiutta IFITM-proteiinien estolle. Havaitsimme, että hiljattain ilmaantuneen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) sisäänpääsy on herkkä IFITM-proteiinien estämiselle. 293T-soluissa IFITM-välitteinen soluunpääsyn esto kehittyville MERS- ja SARS-CoV:ille oli tehottomampi kuin maailmanlaajuisesti kiertävien ihmisen koronavirusten 229E:n ja NL63:n soluunpääsyn esto. Samanlaisia eroja ei havaittu A549-soluissa, mikä viittaa siihen, että solukonteksti ja/tai IFITM:n ilmentymistasot voivat vaikuttaa eston tehokkuuteen. 293T-soluissa havaittu koronavirusten erilainen IFITM-herkkyys antoi mahdollisuuden tutkia, korreloivatko IFITM:ien suorittaman sisäänpääsyn eston tehokkuus ja endosomaalinen kolesterolikertymä keskenään. Tällaista korrelaatiota ei havaittu. Lisäksi IFITM3 esti voimakkaasti influenssaviruksen hemagglutiniinin välittämän sisäänpääsyn, mutta se ei ollut herkkä endosomaalisen kolesterolin kertymiselle, mikä osoittaa, että kolesterolin synteesin/kuljetuksen modulointi ei selitä IFITM3:n antiviraalista aktiivisuutta. Yhdessä nämä tulokset osoittavat, että kehittyvä MERS-CoV on IFITM Viruses 2014, 6 3684 -proteiinien antiviraalisen aktiivisuuden kohde, ja osoittavat, että muutkin mekanismit kuin endosomaalisen kolesterolin kertyminen voivat vaikuttaa siihen, että IFITM:t estävät viruksen pääsyn virukseen.

**Tulos**

IFITM-proteiinit estävät MERS-koronaviruksen piikkiproteiinin ohjaamaa pääsyä: Kolesterolista riippumattomat mekanismit.

**Esimerkki 1.1821**

Koska virukset ovat pakollisia solunsisäisiä loisia, niiden on ylitettävä plasmakalvo ja toimitettava genominsa solun sisälle. Tämä vaihe alkaa isäntäsolun pinnalla olevien reseptorien tunnistamisesta. Reseptorit voivat olla merkittäviä trooppisuuden, isäntäalueen ja patogeneesin määrittäjiä. Virusreseptorien tunnistaminen voi antaa vihjeitä näistä näkökohdista ja johtaa interventiostrategioiden suunnitteluun. Reseptorien tunnistamisen häiritseminen on houkutteleva viruslääkitys, koska se tapahtuu ennen kuin viruksen genomi on päässyt suhteellisen turvalliseen paikkaan solun sisällä. Tässä luvussa kuvataan immunoprecipitaatiomenetelmää, jossa käytetään Fc-merkittyjä viruksen piikkiproteiineja ja sen jälkeen massaspektrometriaa Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen reseptorin tunnistamiseksi ja luonnehtimiseksi. Tätä tekniikkaa voidaan mukauttaa muiden virusreseptorien tunnistamiseen.

**Tulos**

15 luku Koronavirusten proteiinireseptorien tunnistaminen massaspektrometrisesti

**Esimerkki 1.1822**

Monet virukset käyttävät viruksen myöhäisiä domeeneja rekrytoidakseen solun endosomaalisen lajittelukompleksin, jota tarvitaan kuljetukseen (ESCRT), välittämään kalvon pilkkoutumista viruksen nuppuuntumisen aikana. Toisin kuin P(S/T)AP- ja YPX (1-3) L myöhäiset domeenit, jotka ovat suoraan vuorovaikutuksessa ESCRT-proteiinien Tsg101 ja ALIX kanssa, PPXY myöhäisen domeenin ja ESCRT-proteiinien välinen molekyyliside on epäselvä. Mammarenaviruksen lymfosyyttisen koriomeningiittiviruksen (LCMV) matriisiproteiini Z sisältää vain yhden myöhäisen domeenin, PPXY:n. Olemme aiemmin havainneet, että tätä domeenia LCMV Z:ssä sekä ESCRT-reittiä tarvitaan viallisten häiritsevien (DI) hiukkasten vapautumiseen, mutta ei tarttuvan viruksen vapautumiseen. PPXY:n myöhäisen domeenin aiheuttaman ESCRT-rekrytoinnin molekyylimekanismin ymmärtämiseksi paremmin käytettiin affiniteettipuhdistus-massaspektrometriaa sellaisten isäntäproteiinien tunnistamiseksi, jotka ovat vuorovaikutuksessa vanhan maailman mammarenavirusten LCMV- ja Lassa-viruksen Z-proteiinien kanssa. Useat Nedd4-perheen E3-ubikitiiniligaasit ovat vuorovaikutuksessa näiden matriisiproteiinien kanssa, ja LCMV:n Z-proteiinin tapauksessa vuorovaikutus oli PPXY-riippuvainen. Osoitimme, että nämä ligaasit ubikitinoivat suoraan LCMV Z:tä, ja kartoitimme modifioidut lysiinijäämät. Rekombinantti LCMV, joka sisälsi Z:n, jota ei voida ubikitinoida, säilytti kykynsä tuottaa sekä tarttuvaa virusta että DI-hiukkasia, mikä viittaa siihen, että LCMV Z:n suora ubikitinaatio yksinään ei riitä rekrytoimaan ESCRT-proteiineja viruksen vapautumisen välittämiseen. Nedd4-ligaasit näyttävät kuitenkin olevan tärkeitä DI:lle PLOS Pathogens | https://doi.org/10.

**Tulos**

NEDD4-perheen ubikitiiniligaasit assosioituvat LCMV Z:n PPXY-domeenin kanssa ja niitä tarvitaan viruksen nuppuuntumiseen, mutta ei Z:n suoran ubikitinaation kautta.

**Esimerkki 1.1823**

Kiina on ottanut käyttöön tuberkuloosia koskevan ilmaispalvelupolitiikan. Potilaat joutuvat kuitenkin edelleen maksamaan huomattavan osan vuosituloistaan tämän taudin hoidosta. Tässä tutkimuksessa kuvataan tuberkuloosipotilaiden taloudellista taakkaa, yksilöidään siihen liittyviä tekijöitä vertailemalla kahta aluetta, joilla on erilaiset hoitomallit, ja annetaan poliittisia suosituksia tuberkuloosin valvonnan uudistamiseksi Kiinassa. Kiinassa on kolme tuberkuloosin hallintamallia: tuberkuloosin hoitopaikkamalli, erikoislääkärimalli ja integroitu malli. Tutkimuspaikoiksi valittiin Zhangjiagang (ZJG) ja Taixing (TX), jotka vastaavat alueita, joilla sovelletaan integroitua mallia, ja Taixing (TX), jossa sovelletaan dispensarimallia. Tutkimushenkilöiksi rekrytoitiin potilaita, joilla oli diagnosoitu ja hoidettu tuberkuloosia tammikuusta 2010 lähtien. Yhteensä 590 potilasta (316 potilasta ZJG:stä ja 274 potilasta TX:stä) haastateltiin, ja vastausprosentti oli 81 prosenttia. Tuberkuloosin aiheuttama taloudellinen taakka, mukaan lukien välittömät ja välilliset kustannukset, arvioitiin ja sitä verrattiin näiden kahden tutkimuspaikan välillä. Mann-Whitneyn U-testillä verrattiin kustannuseroja näiden kahden ryhmän välillä. Potentiaalisia tekijöitä, jotka liittyivät kustannusten kokonaiskustannuksiin, analysoitiin vaiheittaisen monimuuttujaisen lineaarisen regressiomallin avulla kustannusten logaritmimuunnoksen jälkeen. Keskimääräiset (mediaani, interkvartiiliväli) kokonaiskustannukset olivat 18793,33 (9965, 3200-24400) CNY ZJG:n potilailla, mikä oli merkitsevästi korkeampi kuin TX:n potilailla (keskiarvo: 6598,33, mediaani: 2263, interkvartiiliväli: 983-6688) (Z = 10,42, P < 0,001). Kun sairausvakuutuksen kattamat kulut jätettiin pois, keskimääräiset taskusta maksettavat kustannukset olivat 14304,4 PLOS ONE | Koulutuslaitokset (PAPD). Rahoittajilla ei ollut CNY:tä ZJG:ssä ja 5639,2 CNY:tä TX:ssä. Monimuuttujaisen lineaarisen regressioanalyysin perusteella tekijät, jotka liittyivät kokonaisulkoisiin kustannuksiin, olivat tutkimuspaikka, ikä, kliinisten käyntien määrä, asuinpaikka, diagnoosin viivästyminen, sairaalahoito, maksasuojalääkkeiden saanti ja toisen linjan lääkkeiden käyttö. Nykyisen "diagnoosin ja hoidon maksuttomuutta" koskevan politiikan mukaan tuberkuloosipotilaiden taloudellinen taakka on edelleen raskas. Poliittisten päättäjien on harkittava asianmukaisia toimia, joilla voidaan vähentää tuberkuloosipotilaiden omasta taskusta maksettavista kustannuksista aiheutuvaa taakkaa Kiinassa, ja miten köyhien potilaiden palveluntarjontaa voidaan parhaiten parantaa. Tuberkuloosin taloudellinen taakka PLOS ONE |

**Tulos**

Onko tuberkuloosin hoito todella ilmaista Kiinassa? Tutkimus, jossa verrataan kahta aluetta, joilla on erilaiset hallintamallit.

**Esimerkki 1.1824**

Ilmassa on useita pieniä, eri kokoisia organismeja, joita kutsutaan ilmassa kulkeutuviksi hiukkasiksi tai bioaerosoleiksi. Niihin kuuluu pääasiassa eläviä tai kuolleita sieniä ja bakteereja, niiden sekundaarisia aineenvaihduntatuotteita, viruksia, siitepölyjä jne., jotka on yhdistetty ihmisten ja muiden eliökantojen terveysongelmiin. Bioterrori-iskut vuonna 2001 sekä influenssa A H1N1 -viruksen aiheuttama influenssapandemia vuonna 2009 ovat herättäneet hälytyksen bioaerosolitutkimuksen merkityksestä. Näin ollen luonnehdinta eli erilaisten ilmassa olevien mikro-organismien tunnistaminen ja kvantifiointi eri sisäympäristöissä on välttämätöntä, jotta voidaan tunnistaa niihin liittyvät riskit ja määrittää altistumiskynnys. Tässä katsauksessa on mainittu bioaerosolien näytteenoton ja niiden analyysitekniikoiden ohella erilaisia kirjallisuuskatsauksia, joista käy ilmi bioaerosolien pitoisuustasot, ja näin edistetään tietoa bioaerosolien ja niiden eri ainesosien tunnistamisesta ja kvantifioinnista erilaisissa sisäympäristöissä (sekä ammatillisissa että muissa kuin ammatillisissa osissa). Bioaerosolien tunnistamisen lisäksi myös niiden valvontamekanismien kehittäminen on tärkeää. Näin ollen useita valvontamenetelmiä on myös tarkasteltu lyhyesti. Useat yksittäiset tasot, kuten säännöllinen siivous, kunnossapito ja asianmukainen ilmanvaihtojärjestelmä, parantavat kuitenkin parhaalla mahdollisella tavalla sisäilman laatua.

**Tulos**

Sisäympäristön bioaerosolien tarkastelu erityisesti näytteenotto-, analysointi- ja valvontamekanismien osalta.

**Esimerkki 1.1825**

Geenitutkimuksen jälkeisenä aikakautena hiljattain löydettyjen proteiinisekvenssien vyöry on motivoinut ja haastanut meidät kehittämään automatisoidun menetelmän, jolla voidaan nopeasti ja tarkasti ennustaa luonnehtimattoman proteiinin lokalisaatio soluissa, koska näin saatu tieto voi huomattavasti nopeuttaa prosessia sen biologisten toimintojen löytämiseksi. On kuitenkin hyvin vaikeaa luoda tällainen haluttu ennustaja hankkimalla keskeistä tilastollista tietoa, joka on haudattu kasaan äärimmäisen monimutkaisia ja erittäin vaihtelevia sekvenssejä. Tässä asiakirjassa esitellään pseudoaminohappokoostumuksen käsitteeseen (Chou, K. C. PROTEINS: Structure, Function, and Genetics, 2001, 43: 246-255) perustuva soluautomaattikuvan lähestymistapa tämän ongelman ratkaisemiseksi. Monet tärkeät piirteet, jotka ovat alun perin piilossa pitkissä aminohapposekvensseissä, voidaan tuoda selvästi esiin niiden soluautomaattikuvien avulla. Yksi huomattavista ansioista on se, että monia kuvantunnistusvälineitä voidaan suoraan soveltaa tähän kohteeseen. Korkeat onnistumisprosentit havaittiin itsekonsistenssi-, jackknife- ja riippumattomien tietokokonaisuuksien testien avulla.

**Tulos**

Soluautomaattikuvien ja pseudoaminohappokoostumuksen käyttäminen proteiinien subcellulaarisen sijainnin ennustamiseen.

**Esimerkki 1.1826**

RNA:n indusoima geenien vaimentaminen on erittäin konservatiivinen mekanismi eukaryoottisten organismien keskuudessa. Useat 21-25 nt:n pituiset pienten RNA:iden luokat (siRNA:t ja miRNA:t), joilla on merkittävä rooli organismin kehitysprosesseissa, ovat olleet tärkeitä osia virusten vastaisessa puolustuksessa eläimissä ja kasveissa. Tässä katsauksessa kuvataan lyhyesti geenien vaimentamismekanismin päävaiheet, viruksen vastaisen RNA-vaimennuksen piirteet kasveissa, selkärangattomissa, nisäkkäissä, virusten aiheuttaman RNA-interferenssin tukahduttamistavat sekä mahdolliset lähestymistavat edellä mainitun ilmiön hyödyntämiseen virusinfektioiden torjunnassa.

**Tulos**

63 1 Lyhenteet: PTGS-posttranscriptional gene silencing dsRNA-double stranded RNA nt-nukleotidi siRNA-small interfering RNA miRNA-micro RNA RISC-RNA-indusoitu hiljentämiskompleksi RdRP-RNA-riippuvainen RNA-polymeraasi TMV-tupakamosaikkivirus VIGS-virusindusoitu geeninvaimennus CP-coat-proteiini TEV-tupakan etch-virus VSV-vesicular stomatitis virus PFV-1-primate foamy virus 1 GFP-vihreä fluoresoiva proteiini EBV-Epstein-Barr-virus PVY-perunavirus Y PVX-perunavirus X ORSV-Odontoglossum rings pot virus HIV-Human immunodeficiency virus HBV-Hepatiitti B-virus HCV-Hepatiitti C-virus SARS-CoV-Severe Acute Respiratory Syndrome- Coronavirus CMV-Cucumber mosaic virus ZYMV-Zucchini mosaic virus WMV-2-Watermelon mosaic virus-2 TSWV-Tomato wilt spot virus TCSV-Tomato chlorotic spot virus PRSV-Pähkinän rengaslaikkuvirus SiRNA:iden ja miRNA:iden rooli RNA:n välittämässä geenien vaimentamisessa virusinfektioiden aikana 1

**Esimerkki 1.1827**

Vuoden 2009 H1N1-influenssa A -viruksen (IAV) maailmanlaajuinen puhkeaminen ja erittäin patogeenisen lintuinfluenssan (HPAI) H5N1 aiheuttamien influenssatapausten lisääntyminen ovat kiihdyttäneet tarvetta kehittää rokotteita ja viruslääkkeitä IAV:tä vastaan. Erilaisista viruslääkkeistä neutraloivia monoklonaalisia vasta-aineita (mAb) pidetään tärkeinä passiivisina terapeuttisina aineina, joilla on välitön vaikutus viruspatogeeneihin. Tässä raportoidaan pseudoviruksen neutralisaatiomääritys H5N1- ja H1N1 IAV:n hemagglutiniiniin (HA) kohdistuvien neutraloivien mAb:ien nopeaa seulontaa varten. Tässä tutkimuksessa tuotimme kuusi pseudovirusta, joilla oli HIV-1-selkäranka ja jotka ilmentävät vastaavasti H5N1 IAV:n neljän kladin HA:ta ja vuoden 2009 epidemian H1N1 IAV:n HA:ta. Tuloksena saadut pseudovirukset pystyivät infektoimaan erilaisia ihmisen ja muita kuin ihmisen soluja, ja ihmisen munuaisista saadut 293T-solut olivat herkimpiä kohdesoluja. Käyttämällä vakiintunutta pseudoviruksen neutralointimääritystä osoitimme, että kolme kymmenestä valitusta HA:lle spesifisestä mAb:stä pystyi tehokkaasti neutraloimaan homologisen IAV A/VietNam/1194/ 2004(H5N1)-kannan HA:ta sisältävän pseudoviruksen infektion. Tämä oli hyvin yhdenmukainen sen tuloksen kanssa, joka saatiin mikroneutralisaatiomäärityksessä, jossa testattiin samaa elävän IAV:n kantaa. Koska pseudoviruksen neutralointitesti ei edellytä tartuntavaarallista virusta ja koska se voidaan suorittaa ilman bioturvallisuusluokan 3 laboratoriota, sitä voidaan käyttää IAV:ien HA:han kohdistuvien neutraloivien mAb:iden ja viruslääkkeiden turvalliseen ja nopeaan seulontaan.

**Tulos**

Turvallisen ja kätevän neutralointimäärityksen kehittäminen influenssa HA-spesifisten neutraloivien monoklonaalisten vasta-aineiden nopeaa seulontaa varten.

**Esimerkki 1.1828**

indusoitua isännän immuunivastetta , mutta kummankin suhteellista osuutta ei vielä tunneta. Esimerkiksi hiiren hepatiittiviruksen (JHM-kanta, JHMV) tartuttamat C57BL/6 (B6) -hiiret saavat vakavan enkefaliitin, joka johtaa kuolemaan 7 päivän kuluessa. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että isännän vaste yhdelle JHMV:lle spesifiselle immunodominantille CD4 T-solujen epitoopille on kriittinen vakavan taudin kannalta. Muokkasimme rekombinantti-JHMV:n, jossa on mutaatioita immunodominantissa CD4-T-soluepitoopissa (rJ.M Y135Q ). Naiivien B6-hiirten infektio tällä viruksella johti lievään tautiin ilman kuolleisuutta. Listeria monocytogenes -bakteerista peräisin olevan CD4 T-soluepitoopin lisääminen rJ.M Y135Q:een tuotti kuitenkin erittäin virulentin viruksen. Taudin vaikeusasteen väheneminen ei johtunut Th1- ja Th2-tapausten vaihtumisesta rJ.M Y135Q -infektoituneissa hiirissä , CD8-T-solujen toimintaan kohdistuvasta vaikutuksesta tai JHMV-spesifisten CD4-T-solujen erilaista tuumorinekroositekijä-␣ -ekspressiota. Nämä tulokset osoittavat, että vaste yhdelle virusspesifiselle CD4 T-solun epitoopille voi vaikuttaa patogeeniseen isännän vasteeseen akuutin virustautitilanteen yhteydessä ja että tämän vasteen kumoaminen parantaa kliinistä tautia vähentämättä viruksen puhdistumaa.

**Tulos**

Virusspesifisten CD4 T-solujen patogeeninen rooli hiirissä, joilla on koronaviruksen aiheuttama akuutti aivotulehdus.

**Esimerkki 1.1829**

Alfavirukset kuuluvat Togaviridae-heimoon, ja ne ryhmitellään kahteen luokkaan: niveltulehduksia aiheuttaviin ja aivokuumeita aiheuttaviin. Nimensä mukaisesti niveltulehduksia aiheuttavat niveltulehdukset, kun taas enkefaliittiset alfavirusinfektiot voivat aiheuttaa tartunnan saaneessa isännässä enkefaliittisia oireita. Virusten koodaamista ei-rakenteellisista proteiineista (nsP) nsP3:n toimintaa tunnetaan vähiten. Alfavirusten nsP3-proteiineille on ominaista alueet, joilla on merkittävästi konservoitunut domeenirakenne, sekä alueet, joilla on suurta vaihtelua. nsP3:n vuorovaikutukset useiden isäntäproteiinien kanssa on dokumentoitu, mukaan lukien stressirakeisiin liittyvät proteiinit, dead box -proteiinit, lämpösokkiproteiinit ja kinaasit. Joissakin tapauksissa vuorovaikutuksen lisäksi on osoitettu, että vuorovaikutusta tarvitaan infektion tukemiseksi. Ymmärrys nsP3:n proteomiverkostosta ja mekanismeista, joilla nämä vuorovaikutukset tukevat tuottavan infektion syntymistä, tekisi alfaviruksen nsP3:sta mielenkiintoisen kohteen tehokkaiden lääketieteellisten vastatoimien suunnittelua varten.

**Tulos**

Alphavirus nsP3-proteiinin vuorovaikutukset isäntäproteiinien kanssa

**Esimerkki 1.1830**

Inaktivoiduilla rokotteilla toistuvaa immunisointia on käytetty laajalti vasta-ainesuojan lisäämiseksi tarttuvaa keuhkoputkentulehdusvirusta (IBV) vastaan. DNA-rokotteisiin verrattuna nämä menetelmät saavat kuitenkin yleensä aikaan heikkoja soluvasteet. Tässä tutkimuksessa spesifisistä patogeeneistä vapaita (SPF) kanoja immunisoitiin lihaksensisäisesti DNA-rokotteella, joka sisälsi IBV:n tärkeimpiä rakennegeenejä (pVAX1-S1, pVAX1-M ja pVAX1-N), ja sitä tehostettiin IBV:n M41-kannan inaktivoidulla rokotteella sen arvioimiseksi, voisiko tällainen uusi strategia tehostaa immuunivastetta IBV:tä vastaan. Lisäksi arvioitiin eri rakennegeenejä sisältävän DNA-rokotteen suojaustehokkuutta. Kanat immunisoitiin ensisijaisesti päivänä 7 ja tehostettiin 2 viikkoa myöhemmin. Tämän jälkeen mitattiin DNA-rokotteen jakautuminen in vivo, perifeerisen veren T-lymfosyyttien CD4+CD3+- ja CD8+CD3+-alaryhmien prosenttiosuus sekä spesifiset IgG- ja virusta neutraloivat vasta-aineet. Kanoja haastettiin sitten nenän ja silmän kautta IBV M41 -kannalla 4 viikkoa tehosterokotuksen jälkeen. Tulokset osoittivat, että aloitus DNA-rokotteella, joka koodaa nukleokapsidiproteiinia (pVAX1-N), ja tehosterokotus inaktivoidulla IBV-rokotteella johtivat humoraalisten ja soluvasteiden dramaattiseen lisääntymiseen ja antoivat jopa 86,7 prosentin immuunisuojan, mikä tarjoaa tehokkaan lähestymistavan kanojen suojaamiseksi IBV:ltä.

**Tulos**

DNA-rokotteen käyttöönotto ja inaktivoidulla rokotteella tehostaminen parantavat immuunivastetta tarttuvaa keuhkoputkentulehdusvirusta vastaan.

**Esimerkki 1.1831**

Ihmisen luonnollisia uloshengitysvirtoja, kuten yskimistä, aivastelua ja hengittämistä, voidaan pitää "suihkumaisten" ilmavirtojen kaltaisina siinä mielessä, että ne syntyvät yhdestä lähteestä yhdellä uloshengitysponnistuksella, ja niiden geometria on suhteellisen symmetrinen ja kartiomainen. Vaikka yskä ja aivastelu ovat saaneet paljon huomiota potentiaalisina, räjähtävinä tartuntavaarallisten aerosolien lähteinä, ne ovat suhteellisen harvinaisia tapahtumia jokapäiväisessä elämässä, kun taas hengittäminen on välttämätöntä elämälle ja sitä suoritetaan jatkuvasti. Reaaliaikaista varjoainekuvausta käytettiin visualisoimaan ja kuvaamaan suurnopeuskuvia terveistä vapaaehtoisista, jotka aivastelivat ja hengittivät (nenän kautta nenän kautta ja suun kautta suun kautta). Aivastuskokeita varten rekrytoitiin kuusi vapaaehtoista, jotka pystyivät reagoimaan pippuriseen aivasteluärsykkeeseen (2 naista: 27,566,36 vuotta; 4 miestä: 29,25610,53 vuotta). Suurin näkyvä etäisyys, jonka aivastussuihkut (tai puffit) kulkivat, oli 0,6 m, ja näiden mitattujen etäisyyksien perusteella saatu suurin aivastuksen nopeus oli 4,5 m/s. Näiden aivastusten suurin kaksiulotteinen (2-D) leviämisalue oli 0,2 m 2 . Vastaava johdettu parametri, näiden aivastusten suurin 2-D-alueen laajenemisnopeus oli 2 m 2 /s. Nenähengityksen suurin leviämisetäisyys ja johdettu nopeus olivat 0,6 m ja 1,4 m/s. Suurin 2-D-levinneisyysalue ja johdettu laajenemisnopeus olivat vastaavasti 0,11 m 2 ja 0,16 m 2 /s. Vastaavasti suuhengityksessä suurin leviämisetäisyys ja johdettu nopeus olivat 0,8 m ja 1,3 m/s. Suurin 2-D-levinneisyysalue ja johdettu laajenemisnopeus olivat 0,18 m 2 ja 0,17 m 2 /s. Yllättäen tässä raportoitujen aivastuksen suurimpien ulostulonopeuksien vertailu yskimisestä saatuihin (aiemmin julkaistuihin) nopeuksiin osoitti, että ne ovat suhteellisen samankaltaisia eivätkä äärimmäisen suuria. Tämä on ristiriidassa joidenkin aiempien aivastuksen nopeuksia koskevien arvioiden kanssa, ja joitakin syitä tähän eroon käsitellään.

**Tulos**

Ihmisen suihkukoneiden ilmavirtauksen dynamiikka: Aivastelu ja hengitys -Tarttuvien aerosolien mahdolliset lähteet

**Esimerkki 1.1832**

Taustaa. Ihmisen koronavirus NL63 (HCoV-NL63) on maailmanlaajuisesti endeeminen taudinaiheuttaja, joka aiheuttaa lieviä ja vakavia hengitystieinfektioita, joita esiintyy toistuvasti koko elämän ajan. Menetelmät. Nenänäytteitä kerättiin Kenian rannikolla yhteisö- ja sairaalaperusteisen seurannan avulla. HCoV-NL63 havaittiin multipleksisellä reaaliaikaisella käänteisellä transkriptio- PCR:llä, ja positiiviset näytteet kohdennettiin spike (S) -proteiinin nukleotidisekvensointiin. Lisäksi 25:n sellaisen henkilön parinäytteet, joilla oli todisteita toistuvasta HCoV-NL63-infektiosta, valittiin viruksen koko genomin sekvensointia varten. Tulokset. HCoV-NL63 todettiin 1,3 prosentissa (75/5573) lasten keuhkokuumeista. Kaksi HCoV-NL63-genotyyppiä esiintyi Kilifissä vuosina 2008-2014. Koko genomin sekvenssit muodostivat monofyleettisen kladin, joka oli läheistä sukua muista maailman paikoista peräisin olevalle nykyiselle HCoV-NL63:lle. Toistuvissa infektioissa havaittiin odottamaton malli, jossa joillakin henkilöillä oli korkeampi virustitteri toisen infektion aikana. Samanlaisia malleja havaittiin kahdella muulla endeemisellä koronaviruksella, HCoV-229E:llä ja HCoV-OC43:lla. HCoV-NL63:n toistuviin infektioihin ei liittynyt havaittavaa genotyypin vaihtoa. Päätelmät. Tässä Kenian rannikkoalueella HCoV-NL63:n esiintyvyys sairaalahoitoon otetuissa lasten keuhkokuumeissa oli alhainen. Kladin pysyvyys ja alhainen geneettinen monimuotoisuus viittaavat siihen, että immuunivalinta on vähäistä, ja havaittavissa olevan kladinvaihdon puuttuminen uusintatartunnoissa osoittaa, että alkuperäinen altistuminen ei ollut riittävä suojaavan immuunivasteen aikaansaamiseksi.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen NL63 molekulaarinen epidemiologia ja evoluutiomallit Kenian maaseuturannikolla.

**Esimerkki 1.1833**

Yksilöt käyttävät sosiaalisia verkostosivustoja (SNS) tehokkaana välineenä, jonka avulla he voivat välittää muille tärkeitä tietoja tartuntatautien puhjetessa. Tiedetään kuitenkin vain vähän mekanismista, jonka avulla viestintäkäyttäytyminen vaikuttaa ennaltaehkäisevään käyttäytymiseen. Niinpä tässä tutkimuksessa tutkittiin Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) yhteydessä Etelä-Koreassa, miten kaksi viestinnällistä käyttäytymistä (viestin ilmaiseminen ja vastaanottaminen) SNS-verkoissa vaikutti viestijöiden aikomuksiin sitoutua MERS:ää ehkäisevään käyttäytymiseen. Käyttämällä tietoja, jotka kerättiin kansallisesti edustavasta paneelitutkimuksesta, johon osallistui 1000 vähintään 19-vuotiasta korealaista aikuista, tarkastelimme teoreettista ilmaisun ja vastaanoton vaikutusmallia. Tulokset tukevat SNS:ien kautta tapahtuvan MERS-tiedon ilmaisemisen ja vastaanottamisen vaikutuksia ja niiden taustalla olevaa mekanismia Etelä-Korean MERS-taudinpurkauksen aikana. Julkisen terveydenhuollon virkamiesten ja viestinnän ammattilaisten olisi aktiivisesti käytettävä SNS-viestintää selviytyessään uusien tartuntatautien aiheuttamista kansanterveydellisistä kriiseistä.

**Tulos**

SNS-viestinnän vaikutukset: Etelä-Koreassa: Miten tiedon ilmaiseminen ja vastaanottaminen ennustavat MERS:ää ehkäiseviä käyttäytymisaikomuksia.

**Esimerkki 1.1834**

Kemokiinien on osoitettu olevan tärkeässä roolissa monissa sairauksissa, erityisesti kasvainten etenemisessä. Lukuisissa tutkimuksissa on raportoitu, että T-soluilla on merkittävä rooli kasvainten etenemisessä. CXC-motiivin kemokiiniligandin 9 (CXCL9) toimintaa eturauhassyövässä ei kuitenkaan vielä tunneta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia CXCL9:n roolia eturauhassyövässä. Eturauhassyöpähiirimalli luotiin käsittelemällä C57/BL-6- ja B6.Cg-Selplgtm1Fur/J-hiiriä 3,2'-dimetyyli-4-aminobifenyylillä (DMAB). Hematoksyliini- ja eosiinivärjäyksellä havaittiin hiiren eturauhaskudosten histopatologiset muutokset. Immunohistokemiallisella (IHC) värjäyksellä määritettiin hiirten solujen proliferaatio. Virtaussytometriaa käytettiin T-solujen muutosten havaitsemiseen C57+DMAB- tai CXCL9+DMAB-hiirissä. Immunofluoresenssi osoitti, että interleukiini-6:n (IL-6) ja transformoivan kasvutekijän (TGF)-β:n ilmentyminen hiirten kudoksissa oli positiivista. C57+DMAB- ja CXCL9+DMAB-hiirten eloonjäämisasteet analysoitiin. Myös CXCL9-ekspression ja kliinisten vaiheiden yhteyttä arvioitiin. Tulokset osoittivat, että eturauhassyövän patologia ja solujen lisääntyminen CXCL9+DMAB-hiirillä oli merkittävästi suurempaa kuin C57+DMAB-hiirillä. C57+DMAB-hiiriin verrattuna T-solujen määrä perifeerisessä veressä ja pernassa CXCL9+DMAB-hiirillä oli merkittävästi pienempi. IHC osoitti, että IL-6:n ja TGF-β:n ilmentyminen oli merkittävästi vähentynyt CXCL9+DMAB-hiirillä. CXCL9+DMAB-hiirten eloonjäämisaste laski merkittävästi verrattuna C57+DMAB-hiiriin. Lisäksi käänteistranskriptio-kvantitatiivinen polymeraasiketjureaktioanalyysi osoitti, että CXCL9:n mRNA-ekspressio kliinisissä näytteissä oli positiivisesti yhteydessä eturauhassyövän kliinisiin patologisiin vaiheisiin. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että CXCL9 voi edistää eturauhassyövän etenemistä T-solujen sytokiinien estämisen kautta. ST ja YG ideoivat ja suunnittelivat kokeet; ST, FS, YL ja YG suorittivat kokeet; ST, KW ja YG analysoivat tiedot; ST, KW, FS ja YG osallistuivat reagensseihin/materiaaleihin/analyysivälineisiin ja ST ja YG kirjoittivat käsikirjoituksen. Linyi People's Hospitalin lääketieteellinen eettinen komitea hyväksyi eläinkokeet. Nämä kudosnäytteet kerättiin potilaiden suostumuksella, ja Linyi People's Hospitalin lääketieteellinen eettinen komitea hyväksyi tutkimuksen.

**Tulos**

CXCL9 edistää eturauhassyövän etenemistä estämällä T-solujen sytokiinien muodostumista.

**Esimerkki 1.1835**

Koronavirus Autofagia ER-stressi Taittumaton proteiinivaste Mitogeeni-aktivoitu proteiinikinaasi A B S T R A C T Koronavirusinfektio indusoi autofagosomien muodostumisen, ja jotkin koronavirukset kaappaavat tietyt solujen autofagiaa säätelevät isännän proteiinit helpottaakseen kaksoiskalvopesikkelien muodostumista. Koronavirusten aiheuttaman autofagian taustalla olevat mekanismit ovat kuitenkin edelleen suurelta osin tuntemattomia. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että autofagosomin muodostuminen ja ilmeinen autofaginen virtaus indusoituvat soluissa, jotka on infektoitu tarttuvalla bronkiittiviruksella (IBV), joka on gammakoronavirus. Erityisesti IBV:n aiheuttama autofagia oli riippuvainen autofagiaan liittyvästä 5:stä (ATG5) mutta ei beclin1:stä (BECN1), vaikka molemmat ovat välttämättömiä proteiineja kanonisessa autofagiapolussa. Lisäksi ER-stressisensori inositolia vaativa entsyymi 1 (IRE1), mutta ei sen substraatti Xbox-proteiini 1 (XBP1), oli myös välttämätön autofagian induktiossa IBV-infektion aikana. Lopuksi antiapoptoottinen solunulkoisen signaalin säätelemä kinaasi 1/2 (ERK1/2) vaikutti myös IBV:n indusoimaan autofagiaan. Tuloksemme lisäävät uutta tietoa koronaviruksen aiheuttamaa autofagiaa säätelevistä mekanismeista ja korostavat solujen signaalireittien välistä laajaa ristikkäistä vuorovaikutusta koronavirusinfektion aikana.

**Tulos**

ER-stressisensori IRE1 ja MAP-kinaasi ERK moduloivat autofagian induktiota soluissa, jotka on infektoitu koronaviruksen tarttuvalla keuhkoputkentulehdusviruksella.

**Esimerkki 1.1836**

Kuvaamme tässä SARS-CoV PLpro -entsyymin pienimolekyylisten, ei-peptidisten inhibiittorien sarjan suunnittelua, synteesiä, molekyylimallinnusta ja biologista arviointia. Alkuperäinen johtava yhdiste tunnistettiin monipuolisen kemiallisen kirjaston korkean läpimenon seulonnalla. Tämän jälkeen teimme rakenne-aktiivisuussuhdetutkimuksia ja optimoimme johtorakenteen voimakkaiksi inhibiittoreiksi, jotka ovat osoittaneet antiviraalista aktiivisuutta SARS-CoV-infektoituneita Vero E6 -soluja vastaan. Yhden voimakkaan inhibiittorin 24 röntgenkiderakenteen perusteella, joka on sitoutunut SARS-CoV PLpro:hon, luotiin lääkesuunnittelumalli. Rakenteeseen perustuva muokkaus johti voimakkaamman inhibiittorin 2 suunnitteluun (entsyymi-IC 50 = 0,46 μM; antiviraalinen EC 50 = 12,5 μM). Mielenkiintoista oli, että sen metyyliamiinijohdannainen 49 osoitti hyvää entsyymi-inhibiittorin tehoa (IC 50 = 1,3 μM) ja sarjan voimakkainta SARS-viruksen vastaista aktiivisuutta (EC 50 = 2,5 μM). Olemme suorittaneet laskennallisia telakointitutkimuksia ja luoneet ennustavan 3D-QSAR-mallin SARS-CoV PLpro -inhibiittoreille.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän ja koronaviruksen papaiinin kaltaisen proteaasin uudenlaisten ja palautuvien inhibiittorien sarjan rakennepohjainen suunnittelu, synteesi ja biologinen arviointi

**Esimerkki 1.1837**

Useimmat vasta-aineiden biologiset vaikutukset riippuvat niiden kyvystä sitoutua immunoglobuliinien Fc-osan reseptoreihin (FcR) eri solutyypeissä. Koska FcR:t voivat laukaista positiivisia ja negatiivisia signaaleja, koska nämä signaalit kontrolloivat useita biologisia toimintoja yksittäisissä soluissa, koska FcR:iä ilmentävät monet hematopoieettista alkuperää olevat solut, lähinnä myelooisen linjan solut, koska nämä solut ilmentävät erilaisia FcR:ien yhdistelmiä ja koska FcR:iä ilmentävillä soluilla on erilainen toiminnallinen repertuaari, vasta-aineilla voi olla monenlaisia biologisia vaikutuksia. B- ja T-solureseptorien (BCR ja TCR) tavoin FcR:t ovat todellisia immunoreseptoreita. Toisin kuin BCR:t ja TCR:t, FcR:t ovat kuitenkin immunoreseptoreita, joilla on adaptiivinen spesifisyys antigeenille, adaptiivinen affiniteetti vasta-aineille, adaptiivinen rakenne ja adaptiivinen signalointi. Ne aiheuttavat adaptiivisia biologisia vasteita, jotka riippuvat niiden kudosjakaumasta ja FcR:ää ilmentävistä soluista, jotka vasta-aineet valitsevat paikallisesti. Ne määrittävät kriittisesti terveyden ja sairauden. Ne ovat siten erinomaisen mukautuvia terapeuttisia välineitä.

**Tulos**

Fc-reseptorit adaptiivisina immunoreseptoreina

**Esimerkki 1.1838**

Ilman mukana kulkeutuvien mikro-organismien torjunnasta on tullut yhä tärkeämpää, kun ihmisten toiminta sisätiloissa lisääntyy, tautiepidemiat puhkeavat ja taudinaiheuttajat leviävät ilmassa. Antimikrobisia nanohiukkasia käyttävät käsittelyt ovat osoittautuneet lupaaviksi, koska nanohiukkasten pinta-alan suhde tilavuuteen on suuri verrattuna niiden irtotavarana oleviin vastaaviin ja koska ne ovat ainutlaatuisia fysikaalisia ja kemiallisia ominaisuuksia. Tässä tutkimuksessa syntetisoitiin moniseinäisistä hiilinanoputkista (MWCNT) koostuvia hybridi-nanorakenteita, jotka oli päällystetty antimikrobisilla, luonnontuote-(NP)-nanohiukkasilla, käyttämällä kaksoispääelektrosumutusjärjestelmää (THES). Päällystettyjä nanohiukkasia käytettiin sitten antimikrobisissa ilmansuodattimissa niiden antimikrobisen tehokkuuden lisäämiseksi. Sähkösumutetut pisarat muunnettiin NP-nanohiukkasiksi ja MWCNT:iksi etanolin haihduttamisen avulla. Vastakkaisesti varautuneet NP-nanohiukkaset ja MWCNT:t koaguloituivat Coulombin törmäysten avulla muodostaen hybridi-nanohiukkasia, jotka laskeutuivat jatkuvasti ilmansuodatinmedialle. NP/MWCNT-hybridihiukkasten kokojakaumaa ja koostumusta karakterisoitiin käyttämällä laaja-alaista hiukkasspektrometriä (WPS) ja läpäisyelektronimikroskooppia (TEM). Hybridi-NP/MWCNT-nanohiukkasten pitoisuus oli pienempi kuin NP-nanohiukkasten, mutta suurempi kuin MWCNT:ien, ja ne osoittivat bimodaalista kokojakaumaa, jonka huippuhalkaisijat olivat 21,1 ja 49 nm. TEM-analyysit vahvistivat, että NP-nanohiukkaset olivat kiinnittyneet MWCNT:n pintaan tiheydellä 4-9 hiukkasta/MWCNT. Kun NP/MWCNT-hiukkaset laskeutuivat suodatinmediaan, ne muodostivat dendriittejä suodattimen kuitupinnalle. NP/MWCNT-pinnoitettujen suodattimien suodatustehokkuus ja painehäviö olivat korkeammat kuin puhtaiden, NP-nanohiukkasilla pinnoitettujen tai MWCNT-pinnoitettujen suodattimien. Hybridisuodattimella oli myös vahvempi antimikrobinen aktiivisuus kuin NP- tai MWCNT-pinnoitetuilla suodattimilla identtisillä laskeutuneilla tilavuuksilla (1,1 Â 10 -2 cm 3 / cm 2 suodatin ). Testatuista bakteeriaerosoleista 95 prosenttia inaktivoitiin NP/ MWCNT-suodattimella, kun NP- tai MWCNT-pinnoitetuilla suodattimilla inaktivoitiin vain o70 prosenttia.

**Tulos**

Sophora flavescens -nanohiukkasilla päällystettyjen hybridi-hiilinanoputkirakenteiden synteesi ja niiden soveltaminen antimikrobiseen ilmansuodatukseen

**Esimerkki 1.1839**

Esittelemme uuden lähestymistavan DNA-sekvenssien kohdistusongelman tutkimiseen. Menetelmä koostuu kolmesta osasta: (i) yksinkertaisesta kohdistamisalgoritmista, (ii) suurimman yhteisen osajonon laajentamisalgoritmista ja (iii) graafisesta yksinkertaisesta kohdistamispuusta (GSA-puu). Menetelmässä saadaan ensin graafinen esitys DNA-sekvenssien pisteytyksestä pisteytysyhtälön R 0 Ã RÀS 0 Ã SÀT 0 Ã ða þ bkÞ avulla. Tämän jälkeen rakennetaan GSA-puu, joka helpottaa kahden DNA-sekvenssin globaalin kohdistamisen ongelman ratkaisemista. Lopuksi annetaan useita käytännön esimerkkejä, jotka havainnollistavat lähestymistavan hyödyllisyyttä ja käytännöllisyyttä. Kruunu

**Tulos**

Uusi menetelmä 2 DNA-sekvenssin globaaliin kohdistamiseen puun tietorakenteen avulla

**Esimerkki 1.1840**

Proteiinien toiminnan yksityiskohtien selvittäminen makromolekyylien rakenteesta on jatkuva este solu- ja patogeenibiologian tutkimukselle. Rakenteeseen perustuva fylogeneettinen analyysi on osoittautunut tehokkaaksi välineeksi tähän haasteeseen vastaamisessa, sillä sen avulla voidaan havaita ja kvantifioida proteiinien välillä säilyneitä arkkitehtonisia ominaisuuksia, mukaan luettuina proteiinit, joiden sekvenssihomologia on vähäinen tai sitä ei ole lainkaan havaittavissa. Keskitymme virusproteiinien rakenteeseen ja tuomme esiin, miten tätä tehokasta menetelmää on hyödynnetty useissa tutkimuksissa yhteisen toiminnallisuuden ja alkuperän päättelemiseksi.

**Tulos**

Virusten sukulaisuussuhteiden selvittäminen rakenteeseen perustuvan fylogeneettisen luokittelun avulla

**Esimerkki 1.1841**

Taustaa: Vaikea keuhkokuume aiheuttaa maailmanlaajuisesti suurta kuolleisuutta ja sairastuvuutta, ja varhain aloitettu tehokas infektiolääkitys voi parantaa potilaiden ennustetta. Vakavan keuhkokuumeen tartunnanaiheuttajien tunnistaminen on kuitenkin edelleen suuri haaste. Tässä tutkimuksessa arvioitiin takautuvasti transmissioelektronimikroskopian (TEM) mahdollista hyötyä muiden kuin bakteeriperäisten taudinaiheuttajien havaitsemisessa vaikeaa keuhkokuumetta sairastavilla potilailla. Materiaalit ja menetelmät: Mukaan otettiin yhteensä 106 potilasta, joilla oli diagnosoitu vaikea keuhkokuume sairaalassamme syyskuusta 2015 joulukuuhun 2017, ja heidän kliiniset perusominaisuutensa kerättiin. TEM:llä bronkoalveolaarisesta huuhtelunesteestä (BALF) ja serologisilla testeillä havaituista ei-bakteeriperäisistä tartunnanaiheuttajista tehtiin yhteenveto. Lisäksi havaitsemisprosentteja verrattiin TEM:n ja serologisten testien välillä. Tulokset: BALF-tutkimuksessa läpäisyelektronimikroskoopilla havaittiin 24 virusta, 16 mykoplasmaa, 18 klamydiaa, 2 sientä ja 74 bakteeria 99 näytteessä, joista 61 näytettä oli sekainfektioita. Serologisten testien ja TEM:n yhdistetty käyttö paransi merkittävästi muiden kuin bakteeriperäisten tartunnanaiheuttajien havaitsemisastetta vaikeaa keuhkokuumetta sairastavilla potilailla. Päätelmät: Tietomme tukevat sitä, että TEM:n käyttöönotto voisi parantaa herkkyyttä virusten, epätyypillisten patogeenien ja sekainfektioiden havaitsemisessa vaikeaa keuhkokuumetta sairastavan potilaan BALF:ssä. Näin ollen TEM:ää voidaan käyttää muiden mikrobiologisten testien diagnostisena apumenetelmänä vaikeassa keuhkokuumeessa.

**Tulos**

Transmissioelektronimikroskopia parantaa diagnostista herkkyyttä vakavan keuhkokuumeen ei-bakteeriperäisessä etiologiassa: Takautuva tutkimus

**Esimerkki 1.1842**

Sian epidemiallinen ripuli on tuhoisa ruoansulatuskanavan sairaus, joka aiheuttaa suuria taloudellisia tappioita, koska se on erittäin tarttuva, sairastuvuus ja kuolleisuus imettävillä porsailla, vaikka erilaisia rokotteita on kehitetty ja käytetty. Tässä tutkimuksessa käytettiin korkean läpimenon sekvensointia tutkimaan eroja suoliston mikrobistossa tartunnasta vapaiden porsaiden ja sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) tartunnan saaneiden porsaiden välillä. Tulokset osoittivat, että PEDV-tartunnan saaneiden porsaiden ohutsuolen mikrobisto oli vähän monimuotoinen, ja sitä hallitsivat proteobakteerit (49,1 %). Lisäksi PEDV-tartunnan saaneiden imevien porsaiden ohutsuolen mikrobiston koostumus poikkesi selvästi tartunnattomien porsaiden mikrobiston koostumuksesta. Jotkin taksonit, joiden runsaudessa oli eroja infektoimattomien porsaiden ja PEDV-tartunnan saaneiden porsaiden välillä, liittyivät solujen kuljetukseen ja kataboliaan, energia-aineenvaihduntaan, muiden sekundaaristen aineenvaihduntatuotteiden biosynteesiin ja aminohappoaineenvaihduntaan, kuten määritettiin bakteerien 16S rRNA -geeniin perustuvan mikrobitoiminnan ennustamisen avulla. Siksi suoliston mikrobiston säätäminen saattaa olla lupaava menetelmä PEDV:n ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi.

**Tulos**

Erot suoliston mikrobistossa tartunnattoman porsaan ja sikojen epidemiallisen ripuliviruksen tartunnan saaneiden porsaiden välillä

**Esimerkki 1.1843**

a b s t r a a k t Tausta: Yksi flunssan aiheuttajista, koronavirus 229E (HCoV-229E), pahentaa kroonista obstruktiivista keuhkosairautta (COPD) ja keuhkoastmaa. Pitkävaikutteiset muskariiniantagonistit ja b 2 -agonistit sekä inhaloitavat kortikosteroidit estävät virustartunnan aiheuttamaa keuhkoahtaumataudin ja keuhkoastman pahenemista, mukaan lukien Please cite this article as: Yamaya M et al., Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells, Respiratory Investigation, https:// Available online xxx Keywords: Hengitysteiden epiteelisolut HCoV-229E CD13 Pitkävaikutteinen b 2 -agonisti Pitkävaikutteinen muskariiniantagonisti HCoV-229E. Näiden lääkkeiden vaikutuksia HCoV-229E:n replikaatioon ja infektion aiheuttamaan tulehdukseen ihmisen hengitysteissä ei kuitenkaan tunneta. Menetelmät: Primaariset ihmisen nenän (HNE) ja henkitorven (HTE) epiteelisoluviljelmät infektoitiin HCoV-229E:llä. Tulokset: HNE- ja HTE-solujen esikäsittely glykopyrroniumilla tai formoterolilla vähensi viruksen RNA-tasoja ja/tai tittereitä, HCoV-229E-reseptorin CD13:n ilmentymistä, happamien endosomien, joissa HCoV-229E RNA kulkeutuu sytoplasmaan, lukumäärää ja fluoresenssin intensiteettiä sekä infektion aiheuttamaa sytokiinien, kuten IL-6:n, IL-8:n ja IFN-b:n, tuotantoa. Solujen käsittely CD13-inhibiittorilla 2 0 2 0 -dipyridyylillä vähensi virustittereitä. Solujen esikäsittely kolmen lääkkeen (glykopyrronium, formoteroli ja budesonidi) yhdistelmällä vaikutti additiivisesti estävästi virustittereihin ja sytokiinituotantoon. HNE-solujen esikäsittely glykopyrroniumilla tai formoterolilla vähensi infektioherkkyyttä, ja esikäsittely kolmella lääkkeellä esti ydinfaktori B:n p50- ja p65-proteiinien aktivaatiota. Formoterolin esikäsittely lisäsi cAMP-tasoja, ja hoito cAMP:lla vähensi virustittereitä, CD13-ekspressiota ja happamien endosomien fluoresenssin voimakkuutta. Päätelmät: Nämä havainnot viittaavat siihen, että glykopyrronium, formoteroli ja glykopyrroniumin, formoterolin ja budesonidin yhdistelmä estävät HCoV-229E:n replikaatiota osittain estämällä reseptorien ilmentymistä ja/tai endosomaalista toimintaa ja että nämä lääkkeet moduloivat infektion aiheuttamaa tulehdusta hengitysteissä.

**Tulos**

Glykopyrroniumin, formoterolin ja budesonidin estävät vaikutukset koronaviruksen HCoV-229E replikaatioon ja sytokiinituotantoon ihmisen nenän ja henkitorven epiteelisolujen primaariviljelmissä.

**Esimerkki 1.1844**

Kun Vero E6 -solut oli infektoitu SARS-potilailta kerätyillä nenä- ja kurkkupyyhkäisynäytteillä, tutkittiin SARSiin liittyvää virusta elektronimikroskopialla ja molekyylibiologisella tekniikalla. Tulokset osoittavat, että äskettäin eristetyn viruksen halkaisija on noin 50 nm ilman kuorta tai 100 nm kuoren kanssa. Virus osoittautui uudeksi koronavirukseksi RT-PCR:llä, ja se reagoi positiivisesti SARS-potilaiden toipilasvaiheen seeruminäytteisiin, mikä on todiste siitä, että tämä uusi virus liittyy etiologisesti SARS-epidemian puhkeamiseen. Tässä artikkelissa käsitellään myös viruksen morfogeneesiä ja levinneisyyttä.

**Tulos**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään (SARS) liittyvän viruksen morfologia ja morfogeneesi

**Esimerkki 1.1845**

TAUSTAA: Vaikka potilasvaurioiden riski on suuri ennakoimattomien teho-osastojen evakuointien aikana, tehohoitopalvelujen tarjoajat saavat vain vähän tai ei lainkaan koulutusta siitä, miten turvallisia ja tehokkaita teho-osastojen evakuointeja tehdään. Tarkastelimme asiaa koskevaa julkaistua kirjallisuutta ja annoimme tehohoitopalvelun tarjoajille ehdotuksia teho-osaston evakuoinnista. Tässä artikkelissa esitetyt ehdotukset ovat tärkeitä kaikille, jotka ovat mukana pandemioissa tai katastrofeissa, joissa on useita kriittisesti sairaita tai loukkaantuneita potilaita, mukaan lukien etulinjan lääkärit, sairaaloiden hallintohenkilöstö ja kansanterveys- tai valtion virkamiehet. Evakuointi ja mobilisointi -aihepaneeli käytti American College of Chest Physiciansin (CHEST) ohjeiden valvontakomitean menetelmiä kehittäessään seitsemän avainkysymystä, joiden osalta suoritettiin kirjallisuushaku sellaisten tutkimusten löytämiseksi, joiden perusteella voitiin laatia näyttöön perustuvia suosituksia. Laadultaan riittäviä tutkimuksia ei löydetty. Tämän vuoksi paneeli laati asiantuntijoiden mielipiteisiin perustuvia ehdotuksia käyttäen muunneltua Delphi-prosessia. TULOKSET: Nykyisen parhaan näytön perusteella esitämme 13 ehdotusta, joissa hahmotellaan systemaattinen lähestymistapa teho-osaston tehokkaan evakuoinnin valmistelemiseksi ja toteuttamiseksi katastrofin aikana. Sairaaloiden välinen ja sairaalan sisäinen yhteistyö ja toimiva teho-osaston viestintä ovat onnistumisen kannalta ratkaisevia. Ennakkosuunnittelua ja -valmistelua tarvitaan, jotta evakuointi voidaan toteuttaa ilman ennakkoilmoitusta. Sairaalan onnettomuusjohtamisjärjestelmässä on nimettävä tehohoitoryhmän johtaja. Olisi käytettävä kolmivaiheista teho-osaston evakuointiaikataulua, joka sisältää (1) ei välitöntä uhkaa, (2) evakuoinnin uhka ja (3) evakuoinnin toteuttaminen. Lisäksi annetaan yksityiskohtaisia ehdotuksia teho-osaston evakuoinnista, mukaan lukien alueellinen suunnittelu, evakuointiharjoitukset, potilaskuljetuksen valmistelu ja varusteet, potilaiden priorisointi ja jakaminen evakuointia varten, potilastiedot ja -seuranta sekä liittovaltion ja kansainväliset evakuointiavustusjärjestelmät. PÄÄTELMÄT: Onnistunut teho-osaston evakuointi katastrofin aikana edellyttää tehohoitopalvelujen tarjoajilta aktiivista valmistautumista, osallistumista, viestintää ja johtajuutta. Tehohoitopalvelujen tarjoajilla on ammatillinen velvollisuus kouluttautua, valmistautua ja osallistua paremmin teho-osaston evakuointiprosesseihin, jotta tehohoito olisi turvallista katastrofin aikana. CHEST 2014; 146( 4\_Suppl ): e44S -e60S LYHENTEET : CCTL 5 Critical Care Team Leader ; ECMO 5 Extracorporeal membrane oxygenation ; EOC 5 Emergency Operations Center ; NDMS 5 National Disaster Medical System Lomake Hospital and Transport Agreements 1a. Ehdotamme, että paikallisten ja alueellisten keskinäistä avunantoa koskevien sopimusten olisi oltava voimassa muiden sairaaloiden kanssa, joilla on asianmukainen henkilöstö ja resurssit, jotta kriittisesti sairaat ja loukkaantuneet potilaat voidaan jakaa uudelleen evakuoivasta sairaalasta tai evakuoivista sairaaloista, ja että nämä sopimukset olisi sisällytettävä katastrofivalmiussuunnitelmiin. 1b. Ehdotamme, että sairaaloiden ja kuljetuslaitosten tai terveysyhteenliittymien tai alueellisten terveysviranomaisten ja kuljetuslaitosten välillä tehdään ennen katastrofia virallisia sopimuksia vakavasti sairaiden potilaiden lento- tai maakuljetuksista katastrofin aikana. Kriittisen hoidon evakuointiin valmistautuminen ja sen simulointi 2a. Ehdotamme, että katastrofisuunnitelmien henkilöstövaatimuksissa olisi otettava huomioon henkilöstöresurssit, joita tarvitaan, jotta potilaita voidaan siirtää turvallisesti ja jotta teho-osastolle jääviä potilaita voidaan hoitaa jatkuvasti. Konferenssin ja äänestyksen ajankohtana voimassa olleita eturistiriitoja kuvaavat COI-verkot on julkaistu verkossa olevissa lisämateriaaleissa. VASTUUVAPAUSLAUSEKE: American College of Chest Physiciansin ohjeet ja konsensuslausumat on tarkoitettu vain yleiseksi tiedoksi, ne eivät ole lääketieteellisiä neuvoja eivätkä korvaa ammattitaitoista hoitoa ja lääkärin neuvoja, joita on aina pyydettävä missä tahansa lääketieteellisessä tilanteessa. Tämän konsensuslausuman täydellinen vastuuvapauslauseke on saatavissa osoitteesta

**Tulos**

Teho-osaston evakuointi Kriittisesti sairaiden ja loukkaantuneiden hoito pandemioiden ja katastrofien aikana: CHESTin konsensuslausunto

**Esimerkki 1.1846**

Arterivirusten laktaattidehydrogenaasia nostavan viruksen (LDV) ja hevoseläinten arteriittiviruksen (EAV) MRNA2 koodaa kahta eri kehyksissä luettavaa proteiinia, noin 26 kDa:n pientä kuoriglykoproteiinia ja noin 8 kDa:n proteiinia, josta puuttuvat N-glykosylaatiokohdat ja signaalipeptidi, mutta jolla on keskeinen hydrofobinen segmentti. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että molemmat EAV:n proteiinit käännetään mRNA 2:sta EAV:lla infektoiduissa BHK-soluissa, että 8 kDa:n proteiini liittyy kalvoon ja että pieniä määriä sitä saadaan talteen puhdistetuista virioneista (Snijder, E.J., van Tol, H., Pederson, K.W., Raamsman, M.J.B., de Vries, A.A.F., 1999. Arterivirusten uuden rakenneproteiinin tunnistaminen. J. Virol. 73, 6335-6345). Kirjoittajat päättelivät, että 8 kDa:n proteiini on toinen arterivirusten kuoriproteiini, ja nimesivät sen E-proteiiniksi. Me emme kuitenkaan ole havainneet 8 kDa:n proteiinia LDV-virioneissa merkittävästi, joten voimme päätellä, että se ei ole virionin rakenteellinen komponentti.

**Tulos**

Arteriviruksen laktaattidehydrogenaasia nostavan viruksen virioneissa ei ole merkittävästi ORF-2a-proteiinia.

**Esimerkki 1.1847**

Dengue on ihmisten yleisin arbovirustauti. Denguetaudin varhainen ja tarkka diagnoosi voi tukea kliinistä hoitoa, seurantaa ja taudin torjuntaa, ja se on keskeisessä asemassa pyrittäessä saavuttamaan Maailman terveysjärjestön tavoite, jonka mukaan denguetaudin aiheuttama kuolleisuus vähenee 50 prosentilla vuoteen 2020 mennessä. Menetelmät Tähän eteläisessä Vietnamissa vuosina 2010-2012 toteutettuun monikeskuksiseen prospektiiviseen tutkimukseen otettiin 5729 lasta, joilla oli alle 72 tuntia kestänyt kuume. Kultaisten diagnostisten standarditestien yhdistelmällä tunnistettiin 1692 denguetapausta. Tilastollisten menetelmien avulla kehitettiin uusi Early Dengue Classifier (EDC), joka käytti potilaan ikää, valkosolujen määrää ja verihiutaleiden määrää erottamaan denguetapaukset muista kuin denguetapauksista. EDC:n herkkyys oli 74,8 % (95 %CI: 73,0-76,8 %) ja spesifisyys 76,3 % (95 %CI: 75,2-77,6 %) dengue-taudin diagnosoinnissa. NS1-pikatestin rinnalla käytettynä yhdistelmätestin herkkyys oli 91,6 % (95 %CI: 90,4-92,9 %). Osoitamme, että denguen varhaista diagnosointia voidaan parantaa nykyistä hoitostandardia paremmin käyttämällä yksinkertaista näyttöön perustuvaa algoritmia. Tulosten pitäisi tukea potilaiden hoitoa ja erityishoitojen kliinisiä tutkimuksia. Dengue on hyvin yleinen akuutti tartuntatauti trooppisessa maailmassa. Terveydenhuollon ammattilaiset pystyvät hoitamaan paremmin denguepotilaita, jos he pystyvät tekemään varhaisen diagnoosin ja laatimaan suunnitelman tapauksen hoitoa varten. Tässä tutkimuksessa tutkittiin 5729 lapsen kuumetta Vietnamissa, kun kuume oli kestänyt enintään kolme päivää, ja tunnistettiin 1692 denguetapausta kehittyneiden, kultaisten standardimenetelmien avulla. Keräsimme järjestelmällisesti erilaisia lääketieteellisiä ja laboratoriotuloksia jokaiselta potilaalta, kun he tulivat tutkimukseen, ja käytimme tilastollisia välineitä määrittääksemme, voisivatko nämä lääketieteelliset ja laboratoriotulokset mahdollistaa varhaisen diagnoosin, joka olisi riippumaton kehittyneistä, kultaisen standardin mukaisista laboratoriotesteistä. Tuloksemme, jota kutsutaan nimellä Early Dengue Classifier, oli suorituskykyominaisuuksiltaan sellainen, että se voisi parantaa terveydenhuollon ammattilaisten diagnoositaitoa. Early Dengue Classifier -luokittimen suorituskyky ei kuitenkaan ole täydellinen, eikä se todennäköisesti muuta kokeneiden lääkäreiden käytäntöjä dengue- endeemisissä ympäristöissä. Tutkimuksemme korostaa tarvetta 2. sukupolven helppokäyttöisille pikatesteille, joilla voidaan diagnosoida dengue tarkasti kuumeen ensimmäisinä päivinä.

**Tulos**

Tien Giangin maakuntasairaala, My Tho, Tien Giangin maakunta, Vietnam, 6 Dong Nain lastensairaala.

**Esimerkki 1.1848**

Synteettinen biologia, synteettisen kemian soveltaminen biologiaan, on laaja käsite, joka kattaa biologisten järjestelmien suunnittelun, jossa on luonnosta poikkeavia rakenteita ja toimintoja tiedon käsittelyyn, kemikaalien käsittelyyn, energian tuotantoon, soluympäristön ylläpitoon ja ihmisten terveyden parantamiseen. Synteettisen biologian laitteet auttavat paitsi parantamaan sairauksien mekanismien ymmärtämistä myös tarjoamaan uusia diagnostisia välineitä. Synteettiseen biologiaan perustuvat menetelmät mahdollistavat uusien strategioiden suunnittelun syövän, immuunisairauksien, aineenvaihduntasairauksien ja tartuntatautien hoitoon sekä halpojen lääkkeiden tuottamisen. Synteettisen genomin mahdollisuudet, joissa käytetään laajennettua geneettistä koodia, joka on suunniteltu spesifiseen lääkesynteesiin sekä lääkkeen toimittamiseen ja aktivointiin in vivo patologisen signaalin avulla, tuotiin esiin jo Kuwaitin yliopistossa vuonna 2005 pidetyssä luennossa. Synteettisen biologian kahdesta lähestymistavasta, ylhäältä alaspäin ja alhaalta ylöspäin, jälkimmäinen on merkityksellisempi yksilöllisten lääkkeiden kehittämisen kannalta, koska se tarjoaa enemmän joustavuutta osittain synteettisen solun rakentamiseen perusrakennuspalikoista haluttua tehtävää varten.

**Tulos**

E-Mail Synteettinen biologia ja yksilöllinen lääketiede

**Esimerkki 1.1849**

SARS-CoV:n (SARS-assosioituneen koronaviruksen, SARS-CoV:n) M-proteiinin N-terminaalissa olevien potentiaalisten B-soluantigeenisten epitooppien tunnistamiseksi ja monoklonaalisen vasta-aineen (MAb) karakterisoimiseksi proteiinia ja sen tunnistavaa aluetta vastaan ekspressoimme ja puhdistimme osan SARS-CoV:n M-proteiinista (1.-4.43 aminohappoa) Escherichia coli -bakteerissa (E. coli). Käyttämällä Western blot -menetelmää ja entsyymisidonnaista immunosorbenttimääritystä (ELISA) osoitimme, että neljä SARS-CoV-positiivista ihmisen seerumia tunnisti puhdistetun rekombinantti-M-proteiinin, vaikka kyseiset seerumit olivat 12 800-kertaisesti laimennettuja. Lisäksi karakterisoimme yhden edustavan IgG2 MAb:n, 3H9:n, joka osoitti voimakasta immunoreaktiota sekä rekombinantti-M-proteiinille että SARS-CoV:n natiiville virusproteiinille. Löysimme B-solujen antigeenisen epitoopin, joka sijaitsee aminohappojen 1-15 välissä, ja määrittelimme MAb:n tunnistavan alueen M:n aminohapoilla 16-28. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sekä rekombinantti-M-proteiinia että sen spesifisiä MAb:ita voidaan käyttää SARSin diagnostisina reagensseina, mutta ne tarjoavat myös mahdollisen kohdepaikan epitooppipohjaisen rokotteen suunnittelua varten SARSia vastaan.

**Tulos**

SARS-CoV M -proteiinin N-terminaalissa olevan B-solujen antigeenisen epitoopin tunnistaminen ja monoklonaalisen vasta-aineen karakterisointi proteiinia vastaan.

**Esimerkki 1.1850**

1, 4 tai 8 viikon ikäisiin hiiriin inokuloitiin hemagglutinoituvaa enkefalomyeliittivirusta (HEV), kanta 67N, intrakerebraalisesti (i.c.), intranasaalisesti (i.n.), intraperitoneaalisesti (i.p.), ihonalaisesti (s.c.), laskimonsisäisesti (i.v.) tai oraalisesti eri annoksina. Yhden viikon ikäisillä hiirillä kuolleisuus ja keskimääräinen aika kuolemaan olivat enimmäkseen samat riippumatta injektionantoreitistä, lukuun ottamatta suun kautta annettavaa reittiä, joka näytti olevan tehottomin. Virus tappoi helposti 4 viikon ikäisiä hiiriä kaikilla injektionantoreiteillä paitsi suun kautta ja 8 viikon ikäisiä hiiriä i.c., i.n. tai s.c. injektionantoreitillä. HEV-infektioreitit olivat tehokkuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: i.c., i.n., s.c., i.p., i.v. ja suun kautta. Jotta voitiin seurata HEV:n leviämistä ääreishermoista keskushermostoon (CNS), virus inokuloitiin ihon alle 4 viikon ikäisten hiirten oikeaan takajalkaan. Virus havaittiin ensimmäisen kerran selkäytimessä päivänä 2 ja aivoissa päivänä 3. Aivojen virustitterit olivat korkeammat kuin selkäytimen, ja ne olivat suurimmillaan 10 7 PFU/0,2 g, kun eläimillä ilmeni keskushermoston oireita. Virusantigeeni havaittiin immunohistokemiallisesti ensimmäisen kerran lannerangan selkäytimessä ja selkäydinjuuren ganglionissa ipsilateraalisesti inokuloidun jalan kohdalla; se havaittiin myöhemmin hippokampuksen ja aivokuoren pyramidisoluissa ja pikkuaivojen Purkinje-soluissa, mutta ei ependymisoluissa, suonikalvon soluissa tai muissa gliasoluissa. Tartunnan saaneissa neuroneissa ei havaittu sytopatologisia muutoksia. q q

**Tulos**

Sian hemagglutinoivan enkefalomyeliittiviruksen (koronaviruksen) neurotropismi hiirissä riippuen isännän iästä ja tartuntareitistä.

**Esimerkki 1.1851**

Tarkoitus: Alle 2-vuotiailla lapsilla virusperäisten alempien hengitysteiden infektioiden (LRTI) jälkeinen hengityksen vinkuminen on tärkeä riskitekijä astman kehittymiselle myöhemmin elämässä; kaikki lapset, joilla on virusperäisiä LRTI-infektioita, eivät kuitenkaan sairastu hengityksen vinkumiseen. Tässä tutkimuksessa selvitettiin riskitekijöitä vinkumisen kehittymiselle sairaalahoitoa vaativien virusperäisten LRTI-tapausten aikana. Menetelmät: Tutkimukseen osallistui 142 alle 2-vuotiasta lasta, jotka joutuivat sairaalahoitoon LRTI:n vuoksi, jonka syyksi oli tunnistettu vähintään yksi virus, ja heidät luokiteltiin lapsiin, joilla oli diagnosoitu LRTI, jossa esiintyi hengityksen vinkumista (n=70), ja lapsiin, joilla oli diagnosoitu LRTI, jossa ei esiintynyt hengityksen vinkumista (n=72). Tulokset: Näiden kahden ryhmän välillä ei ollut merkittäviä eroja havaituissa viruksissa. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että sen jälkeen, kun mahdolliset sekoittavat muuttujat, kuten sukupuoli ja ikä, oli korjattu, että hengityksen vinkumisen kehittyminen oli vahvasti yhteydessä vanhempien allergisten sairauksien esiintymiseen (mukautettu kertoimen suhde [aOR] 20,19; 95 %:n luottamusväli [CI] 3,22-126.48), aiempaan allergisten sairauksien historiaan (aOR, 13,95; 95 % CI, 1,34-145,06), aiempaan sairaalahoitoon hengitystiesairauksien vuoksi (aOR, 21,36; 95 % CI, 3,77-120,88), altistumiseen passiiviselle tupakalle kotona (aOR, 14,45; 95 % CI, 4,74-44,07) ja eosinofiilien kokonaismäärään (aOR, 1,01; 95 % CI, 1,01-1,02). Päätelmät: Aiemmat allergiset sairaudet ja vanhempien historia, aiempi sairaalahoito hengitystiesairauksien vuoksi, altistuminen passiiviselle tupakalle kotona ja eosinofiilien kokonaismäärä olivat läheisessä yhteydessä hengityksen vinkumisen kehittymiseen alle 2-vuotiailla lapsilla, jotka tarvitsivat sairaalahoitoa virusperäisen LRTI:n vuoksi. Lääkäreiden olisi otettava nämä tekijät huomioon hoidettaessa, neuvottaessa ja seurattaessa viruksen aiheuttamien LRTI-tapausten vuoksi hoitoon otettuja pieniä lapsia.

**Tulos**

Kliiniset riskitekijät, jotka liittyvät hengityksen vinkumisen kehittymiseen alle 2-vuotiailla lapsilla, jotka tarvitsivat sairaalahoitoa virusperäisten alempien hengitysteiden infektioiden vuoksi.

**Esimerkki 1.1852**

Tärkein histokompatibiliteettikompleksi (MHC) on yksi monimuotoisimmista geneettisistä alueista, jotka ovat patogeenien aiheuttaman valinnan kohteena, koska sillä on keskeinen rooli antigeenien sitoutumisessa ja immuniteetissa. Suurin MHC:n vaihtelevuus sekä yksittäisten alleelien että geenikopioiden lukumäärän osalta on toistaiseksi havaittu lintulajeista, mikä johtuu todennäköisesti lintulajien sopeutumisesta sekä laajaan maantieteelliseen levinneisyysalueeseen että erilaisiin elinympäristöihin. Jos poikkeuksellisen suuri MHC-variaatio ja duplikaatiomäärät ovat sopeutumisominaisuuksia, jotka ovat valikoituneet ekologisesti ja taksonomisesti erilaisten lajien evoluution aikana, lepakoiden MHC-arkkitehtuurin pitäisi olla yhtä monipuolinen. Lepakot ovat erittäin lajirikas nisäkäsryhmä, joka on levinnyt maailmanlaajuisesti laajalle. Monet lepakkolajit levähtävät lukuisissa ryhmissä, ja niillä on paljon kontakteja patogeenien, lajitovereiden ja kaikkien lajitovereiden kanssa. Olemme luonnehtineet MHC-luokan I monimuotoisuutta 116 panamalaisessa Seban lyhytpyrstölepakossa (Carollia perspicillata), joka on laajalti levinnyt, generalistinen, neotrooppinen laji. Olemme havainneet huomattavaa yksilö- ja populaatiotason monimuotoisuutta MHC-luokan I geeneissä, joissa on seitsemästä 22 alleelia ja ainutlaatuinen genotyyppi jokaisella yksilöllä. Tämä monimuotoisuus on verrattavissa passerine-linnuilla havaittuun monimuotoisuuteen, ja molemmissa taksonomisissa ryhmissä on kehittynyt lisää vaihtelua pituuspolymorfismien kautta. Tuloksemme tukevat hypoteesia, jonka mukaan maantieteellisesti laajalla levinneisyysalueella elävien lajien kohdalla suuri MHC-luokan I variaabelius on erityisen sopeutumiskykyistä. Sopeutumisen taustalla olevien sopeutumisprosessien yksityiskohtien ja suuren MHC-luokan monimuotoisuuden roolin tutkiminen patogeeniresistenssissä ovat tärkeitä seuraavia vaiheita, jotta voidaan ymmärtää paremmin lepakoiden roolia virusten evoluutiossa ja useiden tappavien zoonoosivirusten kantajina.

**Tulos**

Voiko äärimmäinen MHC-luokan I monimuotoisuus olla laajan maantieteellisen alueen ominaisuus? Esimerkki Seban lyhytpyrstölepakosta (Carollia perspicillata).

**Esimerkki 1.1853**

Seuraavan sukupolven sekvensointitekniikat (NGS) ovat mullistaneet genomiikan alan, ja ne ovat yleistymässä ihmisten tartuntatautien tunnistamisessa. Koska virusten nukleiinihappoja (NA) on kuitenkin vähän suhteessa isäntään, virusten tunnistaminen suorilla NGS-tekniikoilla ei usein ole riittävän herkkää. Tässä kuvataan kahteen toisiaan täydentävään rikastusstrategiaan perustuva lähestymistapa, joka parantaa merkittävästi NGS-pohjaisen virusten tunnistamisen herkkyyttä. Aluksi kehitimme kaksi DNA-koettimien sarjaa hengityselinsairauksiin liittyvien virusten NA:iden rikastamiseksi. Ensimmäinen koettimien sarja kattaa genomit, mikä mahdollistaa tunnettujen virusten tunnistamisen ja koko genomin sekvensoinnin, kun taas toinen sarja kohdistuu alueisiin, jotka ovat konservoituneita virusten perheiden tai sukujen välillä, mikä antaa mahdollisuuden tunnistaa sekä tunnettuja että mahdollisesti uusia kyseisten virusryhmien jäseniä. Rikastuksen tehokkuutta arvioitiin NGS-testillä, jossa testattiin referenssiviruksia ja kliinisiä näytteitä, joissa oli tunnettu infektio. Rikastetun NGS:n avulla virusten tunnistaminen parani merkittävästi verrattuna rikastamattomaan NGS:ään. Ilman rikastusta havaitsimme keskimäärin 0,3 % kohdennettuja viruslukemia näytettä kohti. Rikastuksen jälkeen kuitenkin 50-99 prosenttia näytekohtaisista lukemista oli kohdistettuja viruslukemia sekä referenssi-isolaateissa että kliinisissä näytteissä molemmilla koettimilla. Tärkeää on, että virusspesifisen koettimen rikastamisen jälkeen havaittiin myös huomattavia parannuksia genomin kattavuudessa. Tässä kuvatut menetelmät parantavat herkkyyttä virusten tunnistamisessa NGS:llä, mikä mahdollistaa kattavamman analyysin taudin etiologiasta.

**Tulos**

Kattava virusten rikastaminen mahdollistaa hengitystievirusten herkän genomitunnistuksen ja -analyysin seuraavan sukupolven sekvensoinnilla.

**Esimerkki 1.1854**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin australialaisten eläinlääkäreiden käsityksiä zoonoositautiriskistä, heidän käyttämiään infektioiden torjuntakäytäntöjä suojautuakseen zoonooseilta sekä tekijöitä, jotka vaikuttavat näiden suojautumiskäytäntöjen käyttöön. Kyselylomake suunniteltiin ja pilotoitiin ennen sen antamista eläinlääkäreille Australian eläinlääkäriliiton vuosittaisessa konferenssissa toukokuussa 2011. Kyselylomake sisälsi 21 suljettua, puoliksi suljettua ja avointa kysymystä. Kyselylomakkeesta saadut tiedot analysoitiin käyttämällä ordinaalista logistista regressioanalyysia, jotta voitiin määrittää merkittävät tekijät, jotka vaikuttavat eläinlääkärien henkilökohtaisten suojavarusteiden käyttöön. Kyselyyn vastasi yhteensä 344 eläinlääkäriä, joista 63,7 prosenttia oli naisia, 63,2 prosenttia työskenteli pieneläinlääkäreiden/seuralaiseläinten vastaanotolla ja 79,9 prosenttia yksityiseläinlääkäreiden vastaanotolla. Vastaajista 44,9 prosenttia ilmoitti sairastuneensa zoonoosiin uransa aikana, ja 19,7 prosenttia ilmoitti epäillystä tapauksesta ja 25,2 prosenttia vahvistetusta tapauksesta. Noin 40-60 prosenttia eläinlääkäreistä piti zoonoosille altistumista todennäköisenä tai erittäin todennäköisenä eri tilanteissa. Kun otetaan huomioon alan nykyiset kansalliset ohjeet, henkilökohtaisten suojainten käyttö oli useimmissa tilanteissa vähemmän kuin "riittävää", lukuun ottamatta ruumiinavauksia, leikkauksia ja hammastoimenpiteitä. Eläinlääkäreistä 60-70 prosenttia ei käyttänyt henkilökohtaisia suojaimia hengitystie- ja neurologisten tapausten hoidossa ja 40-50 prosenttia ruoansulatuskanavan ja ihotautitapausten hoidossa. Työolosuhteita on parannettava, sillä 34,8 prosentilla työpaikoista ei ollut eristysyksikköä tartunnan saaneita eläimiä varten, 21,1 prosentilla ei ollut erillisiä ruokailutiloja henkilökunnalle ja 57,1 prosentilla ei ollut täydellisiä PPE-pakkauksia käytössä. Eläinlääkärit käyttivät todennäköisemmin henkilökohtaisia suojaimia, jos he olivat suorittaneet jatkokoulutuksen, pitivät eläimistä ja toimenpiteistä aiheutuvaa zoonoosille altistumista todennäköisenä, harkitsivat tietoisesti henkilökohtaisten suojainten käyttöä jokaisessa käsittelemässään tapauksessa ja uskoivat, että vastuukysymykset ja riskit kannustivat henkilökohtaisten suojainten käyttöön. Sitä vastoin yksityisvastaanotoilla työskentelevät, ne, jotka pyrkivät välttämään zoonoositauteja "toivoen parasta", ja ne, jotka eivät olleet tietoisia alan ohjeista, käyttivät epätodennäköisemmin henkilökohtaisia suojaimia. Tulokset viittaavat siihen, että eläinlääkäreiden käsitykset sekä työpaikan toimintaperiaatteet ja kulttuuri vaikuttavat olennaisesti PPE:n käyttöön. Eläinlääkäreitä ja heidän työpaikkojaan olisi pyrittävä kannustamaan käyttämään infektioiden torjuntakäytäntöjä suojellakseen itseään ja henkilökuntaansa zoonoottisilta taudeilta.

**Tulos**

Australialaisten eläinlääkäreiden käsitykset zoonoosien riskistä ja infektioiden torjuntakäytännöistä: Kehotus työkulttuurin muuttamiseen

**Esimerkki 1.1855**

PERUSTELUT: Imeväisiässä rinovirustauti ja vaikea RSV-keuhkoputkentulehdus osoittavat lisääntynyttä riskiä toistuvalle hengityksen vinkumiselle ja astmalle, mutta muista viruksista on vähemmän tietoa. Arvioimme metapneumovirus- (HMPV) ja coronavirus (HCV) -infektioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta korkean riskin imeväisikäisten ryhmässä. MENETELMÄT: Nenähuuhtelunäytteet otettiin ensimmäisen elinvuoden aikana suunniteltujen tutkimuskäyntien ja oireisten hengitystiesairauksien yhteydessä osana Childhood Origins of Asthma Project (COAST) -hanketta. Näytteet (n 5 567) analysoitiin HMPV:n, HCV-229E:n, HCV-OC43:n, HCV-NL63:n ja HCV-SARS:n osalta Respiratory Multicode Assay (RMA) -testillä. TULOKSET: HMPV eristettiin 10,7 prosentista näytteistä sairauksien aikana (n 5 291), ja sitä esiintyi myös muiden hengitystievirusten kanssa (4,8 %). HMPV:n aiheuttamista sairauksista 47,8 prosenttiin liittyi hengityksen vinkuminen. HCV:tä eristettiin 19,2 prosentissa näytteistä sairauden aikana, ja siihen sisältyi HCV-OC43 (10,0 %) ja HCV-NL63 (9,6 %). Lisäksi HCV:tä havaittiin yleisesti yhdessä muiden hengitystievirusten kanssa (6,5 %). Kaikista HCV-sairauksista (n 5 42) 33,3 %:ssa esiintyi hengityksen vinkumista; HCV-NL63:ssa hengityksen vinkumista esiintyi kuitenkin huomattavasti enemmän kuin HCV-OC43:ssa (37,5 % vs. 4,5 %, p 5 0,028). Lapsilla, joilla oli vähintään yksi HCV-NL63-sairaus imeväisikäisenä, oli huomattavasti suurempi todennäköisyys sairastua astmaan kuuden vuoden iässä kuin lapsilla, joilla ei ollut HCV-NL63-sairauksia (52,2 % vs. 25,0 %, p 5 0,007). HCV-OC43- tai HMPV-tartunta ei ollut riskitekijä astman esiintymiselle 6-vuotiaana. JOHTOPÄÄTÖKSET: Virusdiagnostiikan parantuminen on mahdollistanut vaikeasti viljeltävien virusten tunnistamisen. Imeväisiässä HCV-NL63, HCV-OC43 ja HMPV olivat merkittäviä vinkumasairauksien aiheuttajia, mutta vain HCV-NL63 oli merkitsevästi yhteydessä astman kehittymiseen kuuden vuoden iässä.

**Tulos**

574 Coronavirus NL63 -sairaudet imeväisiässä ovat astman riskitekijä kuuden vuoden iässä 575 Hengitystievirusten kausittainen jakautuminen lasten sairauksissa

**Esimerkki 1.1856**

Vuodesta 2007 lähtien Henanin maakunnassa Kiinassa on esiintynyt useita kuume-, trombosytopenia- ja leukopeniaoireyhtymää (FTLS). Potilasraportit punkin puremista viittaavat siihen, että infektio voisi vaikuttaa FTLS:ään. Monia puutiaisten välittämiä mikrobipatogeeneja testattiin PCR/RT-PCR:llä ja/tai epäsuoralla immunofluoresenssimäärityksellä (IFA). Kuitenkin vain 8 prosenttia (24/285) vuosina 2007-2010 kerätyistä näytteistä oli positiivisia ihmisen granulosyyttisen anaplasmoosin (HGA) suhteen, mikä viittaa siihen, että muut taudinaiheuttajat voivat olla mukana. Tässä tutkimuksessa käytettiin puolueetonta metagenomista lähestymistapaa FTLS:ään mahdollisesti liittyvien mikrobien seulontaan ja kartoitukseen. Dedusoitujen proteiinisekvenssien BLASTx-analyysi osoitti, että uutta bunyavirusta (36 % identtisyys Teheran-viruksen kanssa, liittymä: HQ412604) esiintyi vain FTLS-potilaiden seerumissa. Lisäksi fylogeneettinen analyysi osoitti, että vaikka tämä virus oli läheistä sukua Phlebovirus-sukuun kuuluvalle Uukuniemi-virukselle, se oli kuitenkin erilainen. Ehdokasviruksen yhteyttä FTLS:ään tutkittiin Henanin maakunnasta vuosina 2007-2010 kerätyistä näytteistä. Tutkimuksessa käytettiin RT-PCR-menetelmää, virusviljelmiä ja seroepidemiologista tutkimusta. RT-PCR-tulokset osoittivat, että 223 näytettä 285:stä (78,24 %) akuutin vaiheen seeruminäytteestä sisälsi viruksen RNA:ta. Niistä 95 potilaasta, joiden akuutti- ja toipilasvaiheen seerumiparit olivat saatavilla, 73:lla oli serologista näyttöä tartunnasta, 52:lla serokonversio ja 21:llä vasta-ainetitterin nelinkertaistuminen virusta vastaan. Uusi virus eristettiin potilaiden akuutin vaiheen seeruminäytteistä ja nimettiin Henanin kuumeen virukseksi (HNF-virus). Koko genomin sekvensointi vahvisti, että virus oli uusi bunyavirus, jolla oli geneettistä samankaltaisuutta tunnettujen bunyavirusten kanssa ja joka oli läheisimmin sukua Uukuniemen virukselle (34 %, 24 % ja 29 % maksimaalisesta identiteetistä segmenttien L, M ja S osalta maksimaalisella kattavuudella). SFTSV:n GenBank-sekvenssien julkaisemisen jälkeen havaitsimme, että ne olivat lähes identtisiä (,99 prosentin identtisyys). Nämä tulokset osoittavat, että uusi bunyavirus (HNF-virus) korreloi voimakkaasti FTLS:n kanssa.

**Tulos**

): e1002369. Kiinan terveysministeri

**Esimerkki 1.1857**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) on zoonoottinen virustauti, joka voi tarttua dromedaareista ihmisiin. Tähän mennessä ihmisillä on raportoitu yli 1500 MERS-tapausta. Vaikka MERS-tautiin on liittynyt 30 prosentin kuolemantapauksia ihmisillä, MERS-koronavirustartunta (MERS-CoV) dromedaareilla on yleensä oireeton. Harvinaisissa tapauksissa dromedaareille voi kehittyä lieviä hengitystieoireita. MERS-CoV:tä tai viruksen vasta-aineita ei ole havaittu muilla kamelieläimillä kuin dromedaareilla. MERS-CoV tarttuu dromedaareihin pääasiassa alle vuoden ikäisinä, ja seropositiivisuuden osuus kasvaa iän myötä niin, että aikuisilla dromedaareilla seroprevalenssi on 100 prosenttia. Dromedaarien MERS-CoV-infektion laboratoriodiagnoosi voidaan tehdä eristämällä virus Vero-solujen avulla, osoittamalla RNA reaaliaikaisella kvantitatiivisella käänteisellä transkriptaasi-PCR:llä ja osoittamalla antigeeni hengitystietutkimusnäytteistä tai seerumista. Nopea nukleokapsidiantigeenin havaitseminen lateraalivirtausmenetelmällä mahdollistaa MERS-CoV:tä kantavien dromedaarien tehokkaan seulonnan. MERS-CoV:n, joka on Betacoronavirus (betaCoV) -sukuun kuuluva C-linjan virus, lisäksi dromedareissa on havaittu B-linjan betaCoV-virus ja Alphacoronavirus (alphaCoV) -sukuun kuuluva virus. Dromedaarion CoV UAE-HKU23 on läheistä sukua ihmisen CoV OC43:lle, kun taas alfaCoV:tä ei ole toistaiseksi havaittu ihmisillä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) -koronavirus ja dromedaarit

**Esimerkki 1.1858**

RNaasi A:n vähimmäispitoisuuden määrittämiseksi siRNA:n täydelliseksi hajottamiseksi siRNA:ta (300 ng) inkuboitiin erilaisten RNaasi A -määrien kanssa TE 1X pH 8 -puskurissa (0,02, 0,07, 0,162, 0,348, 0,7 ja 3,3 g RNaasi A per 1 g siRNA) 45 minuutin ajan 37C osoitteessa RiboLock ® RNase Inhibitorin läsnä ollessa tai ilman RiboLock ® RNase Inhibitoria (RNase Inhibitor (RI, 1L = 40U). Kirjallisuudessa on raportoitu, että 0,35 g RNaasi A:n pitoisuus 1 g siRNA:ta kohti riittää hajottamaan suuren osan siRNA:sta polypleksissä, 1, 2, ja tämän perusteella RNaasi A:n määrää vaihdeltiin tässä kokeessa. Seuraavaksi näytteet pakastettiin -20C yön yli ja ladattiin valetun agaroosigeelin (1,5 % w/v TAE 1X pH 8,2 -puskurissa) aukkoihin, jotka värjättiin etidiumbromidilla (0,5 g  ml -1 ). Elektroforeesi suoritettiin 60 voltin jännitteellä (E0160-VWR Mini Gel Electrophoresis) 40 minuutin ajan, ja siRNA-väriaineen siirtyminen visualisoitiin UV-säteilytyksessä (FOTO/Analyst ® Investigator/Eclipse with UV Transilluminator Fotodyne Inc.) ja kuvat tallennettiin FOTO/Analyst ® PC Image -ohjelmalla (v.5). Tulos on esitetty kuvassa S1 , ja se osoittaa selvästi, että RNAse A hajotti vapaan siRNA:n (jota ei suojattu RNaasi-inhibiittorilla) kokonaan RNAse A:lla alkaen konsentraatiosta 0,162 g RNaasi A / 1 g siRNA, koska kaistalla 6 ei havaittu yhtään siRNA-kaistaa verrattuna kaistoihin 7 ja 1. RNAse A:ta ei havaittu.

**Tulos**

Poly(amidoamiini)dendrimeeri-nanokantajat ja niiden aerosolimuodosteet siRNA:n toimittamiseksi keuhkoepiteeliin

**Esimerkki 1.1859**

Tavoite Selvittää alle viisivuotiaiden lasten riskitekijät vakavien akuuttien alempien hengitystieinfektioiden (ALRI) osalta, jotka ovat johtava lapsikuolleisuuden syy. Teimme järjestelmällisen katsauksen julkisesti saatavilla olevasta kirjallisuudesta. Arvioimme kaikkien soveltuvien tutkimusten laatua GRADE-kriteerien mukaisesti ja teimme meta-analyysin ilmoittaaksemme kaikkien näissä tutkimuksissa havaittujen riskitekijöiden kertoimien suhteen. Löysimme 36 tutkimusta, joissa tutkittiin 19 riskitekijää vakavalle ALRI:lle. Näistä seitsemällä riskitekijällä oli merkitsevä yhteys vakavaan ALRI:hen johdonmukaisesti kaikissa tutkimuksissa, ja metaanalyysin kertoimien estimaatit (95 prosentin luottamusväleineen) olivat seuraavat: matala syntymäpaino 3,18 (1,02-9,90), yksinomaisen imetyksen puute 2,34 (1.42-3,88), ahtaus - yli 7 henkilöä kotitaloutta kohti 1,96 (1,53-2,52), altistuminen sisäilman epäpuhtauksille 1,57 (1,06-2,31), puutteellinen rokotus 1,83 (1,32-2,52), aliravitsemus - paino suhteessa ikään alle kaksi keskihajontaa 4,47 (2,10-9,49) ja HIV-infektio 4,15 (2,57-9,74). Tässä tutkimuksessa korostetaan edellä mainittujen seitsemän riskitekijän merkitystä alle viisivuotiaiden lasten vakavan keuhkokuumeen kehittymisessä. Lisäksi se korostaa tarvetta lisätutkimuksiin, joissa tutkitaan muita mahdollisia riskitekijöitä. Koska nämä riskitekijät ovat mahdollisesti ehkäistävissä, niiden esiintyvyyden vähentämiseen tähtäävä terveyspolitiikka tarjoaa perustan lapsuusiän keuhkokuumeen aiheuttaman taakan vähentämiselle.

**Tulos**

Lasten vakavien akuuttien alempien hengitystieinfektioiden riskitekijät - systemaattinen katsaus ja meta-analyysi.

**Esimerkki 1.1860**

Matriisiavusteisen laserdesorptio-ionisaatiomassaspektrometrian (MALDI MS) käsite esiteltiin ensimmäisen kerran vuonna 1985. Sittemmin MALDI MS -tekniikat ovat kehittyneet ja niitä on käytetty menestyksekkäästi genomin, proteomin, metabolian ja kliinisen diagnostiikan tutkimuksessa. Nämä tekniikat ovat suuriläpimittaisia ja herkkiä. Uudet todisteet ovat osoittaneet, että ne ovat hyödyllisiä paitsi proteiinien myös muuntyyppisten biomolekyylien, kuten DNA:n, glykaanien ja aineenvaihduntatuotteiden, laadullisissa ja määrällisissä analyyseissä. Hiljattain on raportoitu rinnakkaisesta fragmentaatioseurannasta (PFM), joka on valikoituun reaktioseurantaan verrattavissa oleva menetelmä. Tämä korostaa MALDI-TOF/ TOF-tandem-MS:n mahdollisuuksia metaboliittien kvantifioinnissa. Tässä tarkastellaan kriittisesti tärkeimpien MALDI-MS-tekniikoiden, kuten MALDI-TOF MS, MALDI-TOF/TOF MS, SALDI-TOF MS, MALDI-QqQ MS ja SELDI-TOF MS, sovelluksia sairauden biomarkkereiden löytämiseksi ja kvantifioimiseksi biologisista näytteistä, erityisesti plasma- ja seeruminäytteistä. Tässä luvussa käsitellään SELDI-TOF MS:n avulla esimerkkinä myös systeemistä harhaa MALDI-TOF MS:ää käyttävissä biomarkkerien löytötutkimuksissa ja sen mahdollisia ratkaisuja. MALDI-, SALDI-, SELDI- ja PFM-käsitteet täydentävät toisiaan. Teoriassa kaikki nämä tekniikat voidaan yhdistää, mikä johtaa seuraavan sukupolven MALDI-MS-tekniikoihin. MALDI MS -tekniikoiden todellisia sovelluksia kliinisessä diagnostiikassa pitäisi olla tulossa.

**Tulos**

MALDI-massaspektrometrian edistysaskeleet kliinisen diagnostiikan sovelluksissa

**Esimerkki 1.1861**

Koronaviruksen piikkiglykoproteiini on luokan I kalvofuusioproteiini, jonka ektodomeenissa on kaksi tyypillistä heptadi-toistoaluetta (HR1 ja HR2). Tässä raportoidaan vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen piikkiproteiinin aiemmin luonnehditun HR1/HR2-kompleksin röntgenrakenne. Odotetusti HR1- ja HR2-segmentit ovat järjestäytyneet antiparalleelisesti sauvamaisen molekyylin sisällä. HR1-heliksit muodostavat poikkeuksellisen pitkän (120 2) sisäisen kierukan, jota hydrofobiset ja polaariset vuorovaikutukset stabiloivat. HR1:n konservoitujen asparagiini- ja glutamiinijäämien silmiinpistävä järjestely etenee kahdesta keskeisestä kloridi-ionista, jotka muodostavat vetyä sitovia bzippersQ, jotka rajoittavat voimakkaasti HR2-pääketjun kulkua ja pakottavat sen omaksumaan pidennetyn konformaation lyhyen HR2-a-kierteen molemmissa päissä. D

**Tulos**

Keskeiset ionit ja sivusuunnassa olevat asparagiini/glutamiini-vetoketjut stabiloivat SARS-koronaviruksen piikkiglykoproteiini B:n fuusion jälkeisen hiusneulakonformaation.

**Esimerkki 1.1862**

Vuonna 2002 yhdysvaltalainen eläinlääketieteellisen epidemiologian ja ennaltaehkäisevän lääketieteen yhdistys (AVEPM) oli mukana järjestämässä symposiumia St. Louisissa, Missourissa, kunnioittaakseen Calvin W. Schwaben elämäntyötä. Schwabe oli toiminut Kalifornian yliopiston Davisin lääketieteellisen ja eläinlääketieteellisen tiedekunnan epidemiologian professorina eläkkeelle siirtymiseensä asti vuonna 1991. 1 Symposiumissa Schwabe piti pääpuheenvuoron, jossa hän esitti yhteenvedon ajatuksistaan siitä, miten eläinlääketieteen tulisi suhtautua muihin tieteenaloihin - erityisesti ihmislääketieteeseen - ja muuhun maailmaan. Hän vastusti lääketieteen jakamista lajikohtaisesti ihmis- ja eläinlääketieteen osa-alueisiin ja käytti tilaisuutta hyväkseen esitelläkseen uudelleen pitkäaikaiset argumenttinsa One Medicine (OM) -filosofian puolesta, jossa eläinlääketiede nähdään läheisenä yhteistyökumppanina ihmislääketieteen kanssa ja jossa työskennellään yhdessä terveydenhuollon laajempien tavoitteiden saavuttamiseksi ja biotieteiden tietämyksen edistämiseksi. 2 Hän väitti, että tämä kannanotto heijastaa ja tunnustaa eläinlääketieteen panoksen monille muille aloille, kuten vertailevaan eläintieteeseen, parasitologiaan, epidemiologiaan, ihmisten kansanterveyteen, maatalouteen, 6 LUKU

**Tulos**

Ihmiset, muut eläimet ja "yksi terveys" 21. vuosisadan alussa.

**Esimerkki 1.1863**

Yritysten kansainvälistyminen näyttää olevan olennaisen tärkeää nykyisessä globalisoituneessa ja kilpailukykyisessä ympäristössä, ja se vaikuttaa tärkeältä paitsi organisaation menestyksen myös yhteiskunnallisen kehityksen ja kestävyyden kannalta. Toisaalta globaali liiketoiminta lisää johtajien kysyntää kansainvälisissä tehtävissä. Toisaalta eri puolilla maailmaa näyttää kehittyvän uusia pelkoja, kuten terrorismia, jotka lisäävät ulkomaankomennuksella työskentelevien henkilöiden mahdollisia terveysongelmia. Tämän asiakirjan tarkoituksena on tutkia, miten ulkomaankomennuksen pelon kehittyvä käsite liittyy muihin työpaikan pelkoihin (talouskriisi ja vaaralliset työolot) ja mielenterveysongelmiin. Tutkimuksessa käytetään kvantitatiivista tutkimusasetelmaa. Itseraportoituja tietoja kerättiin 265 italialaiselta ulkomaankomennuksella olevalta työntekijältä, jotka oli määrätty sekä italialaisiin että maailmanlaajuisiin hankkeisiin. Rakenneyhtälömallianalyysit osoittivat, että ulkomaankomennuksen pelko välittää mielenterveyden yhteyttä talouskriisin pelkoon ja koettuihin vaarallisiin työoloihin. Odotetusti ulkomaankomennuksen pelon lisäksi huolet ovat yhteydessä myös muihin pelkoihin. Vaikka tutkimus perustuu itseraportteihin ja poikkileikkaustutkimusasetelma rajoittaa mahdollisuutta tehdä kausaalisia johtopäätöksiä, esitetyt uudet konstruktiot täydentävät aiempaa tutkimusta.

**Tulos**

Ulkomaalaisten moninaiset pelot terrorismista työoloihin: Mallin kehittäminen

**Esimerkki 1.1864**

Äskettäin ilmaantunut Duck Tembusu -virus (DTMUV) on aiheuttanut huomattavia taloudellisia menetyksiä vesilintujen kasvatusalueilla Kiinassa vuodesta 2010 lähtien. Samaan aikaan virulentti Newcastlen tautivirus (NDV) on myös aiheuttanut satunnaisia taudinpurkauksia vesilinnuissa. Molempia tauteja vastaan on saatavilla yksittäisiä rokotteita, mutta kumpaakaan tautia vastaan ei ole olemassa bivalenttia tai yhdistelmärokotetta. Tässä tutkimuksessa rakensimme rekombinanttisen NDV-rokotekandidaatin, joka ilmentää DTMUV:n premembraani- (prM) ja kuorigeenejä (E) ja jota kutsutaan nimellä aGM/prM + E. Vieraat prM- ja E-proteiinit ilmentyivät vakaasti aGM/prM + E:ssä, ja niillä oli samanlainen patogeenisuus mutta korkeampi kasvukinetiikka kuin emoviruksella. aGM/prM + E:ssä on vesilinnuista usein eristettyjen avirulenttien virusten mukainen fuusion pilkkomiskohta, ja se indusoi huomattavasti (p < 0,001) korkeampia NDV-spesifisiä hemagglutinaatioinhibitiotittereitä (HI) kuin kaupallisesti saatavilla olevat elävät NDV-rokotteet (LaSota-kanta). aGM/prM + E sai aikaan myös huomattavasti korkeammat (p < 0,05) viruksen neutralisointitiitterit (VN) kuin kaupallisesti saatavilla olevat inaktivoidut DTMUV-rokotteet (HB-kanta). aGM/prM + E ei ainoastaan antanut täydellistä suojaa NDV-haastetta vastaan, vaan se myös vähensi munasarjojen follikkelien bruttomuutoksia ja antoi 80 prosentin suojan DTMUV:tä vastaan ankoilla. Todettakoon, että aGM/prM + E -rokote voi estää haastateltuja ankkoja irtoamasta NDV:tä ja DTMUV:tä. Tuloksemme viittaavat siihen, että rokoteehdokas aGM/prM + E auttaisi vähentämään NDV:n ja DTMUV:n leviämistä vesilintujen kasvatusalueilla Kiinassa.

**Tulos**

Newcastlen tautiviruksen (NDV) rekombinantti, joka ilmentää Duck Tembusu -viruksen (DTMUV) premembraani- ja kuoriproteiineja, suojaa ankkoja DTMUV- ja NDV-haasteelta.

**Esimerkki 1.1865**

SARS-koronaviruksen piikkireseptoria sitovan domeenin (RBD) ja sen solureseptorin tai neutraloivan vasta-aineen muodostaman kompleksin kiderakenteiden peräkkäinen määrittäminen avasi oven viruksenvastaisten kilpailevien inhibiittorien suunnittelulle ja kehittämiselle. Näiden kompleksirakenteiden perusteella suoritamme RBD:n välittämän reseptorin tunnistamisen ja vasta-aineen neutraloinnin laskennallisen karakterisoinnin ja suunnittelun. Laskennallisten ennusteiden ja kokeellisten todisteiden väliset vertailut validoivat rakenteelliset bioinformatiikkaprotokollamme. Ja laskelmat ennustavat useita yksittäisiä substituutioita RBD:ssä, reseptorissa tai vasta-aineessa, jotka voisivat merkittävästi nostaa näiden kompleksien sitoutumisaffiniteettia. On kohtuullista odottaa, että rakenteeseen perustuviin laskelmiin perustuvat hypoteesimme voisivat olla informatiivisia tuleville biokemiallisille ja immunologisille testeille.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen reseptorin tunnistamisen ja vasta-aineen neutraloinnin laskennallinen karakterisointi ja suunnittelu

**Esimerkki 1.1866**

Kyseessä on prospektiivinen havainnointitutkimus, joka koskee SARS-epidemiassa (vakava akuutti hengitystieoireyhtymä) altistuneiden laitoshoidossa olevien potilaiden kohorttia. Käyttöön otettiin tiukat infektioiden torjuntakäytännöt. SARS-epidemialle altistuneet 70 potilasta eristettiin muusta sairaalasta. Heidät luokiteltiin, eristettiin karanteeniin ja sijoitettiin kolmelle avo-osastolle. Valikoiva eristäminen toteutettiin välittömästi, kun SARSiin viittaavia oireita ilmeni kliinisesti. Potilaiden iät vaihtelivat 21 ja 90 vuoden välillä, ja 56 prosenttia heistä oli leikattu ennen karanteenia. Kuusitoista potilasta, joilla oli karanteenin aikana selittämätöntä kuumetta, eristettiin, ja seitsemällä heistä diagnosoitiin lopulta todennäköinen SARS. SARSin karkea ilmaantuvuus kohortissamme oli 10 prosenttia. SARS-tapausten kuolleisuus oli 14 prosenttia. SARS-viruksen sekundaarista leviämistä kohortin sisällä ei havaittu. Tiukka infektioiden torjunta yhdessä asianmukaisen luokittelun, kohortoinnin ja valikoivan eristämisen kanssa on tehokas ja käytännöllinen toimintamalli SARS-epidemian puhkeamiselle altistuneissa kohorteissa. Tällainen hallintastrategia helpottaa logistisia rajoitteita, jotka johtuvat siitä, että massiivisen taudinpurkauksen yhteydessä tarvitaan suuri määrä eristystiloja.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamiselle altistuneiden sairaalapotilaiden hoito

**Esimerkki 1.1867**

Tarkoitus - Sairaalainfektiot, joissa esiintyy erittäin vastustuskykyisiä organismeja, ovat merkittävä ongelma kriittisesti sairaiden potilaiden keskuudessa. Näiden organismien valvonta on keskittynyt suurelta osin yksittäisiin sairaaloihin. Tutkimme, missä määrin kriittisesti sairaiden potilaiden siirrot voivat olla erittäin vastustuskykyisten organismien laajan leviämisen välikappale ja vertailemme erilaisten lähestymistapojen tehokkuutta infektioiden torjuntaresurssien kohdentamisessa. analysoimme tehohoitoyksikköpotilaiden sairaaloiden välisten siirtojen verkostoa vuoden 2005 Yhdysvaltain Medicare-tiedoista ja vuosien 2004-2006 Pennsylvanian kaikkien maksajien tiedoista. Simuloimme erittäin resistenttien sairaalainfektioiden leviämistä valitsemalla satunnaisesti yksi sairaala, jossa kehittyy erittäin resistentti organismi, ja seuraamalla infektion tai kolonisaation leviämistä koko verkostossa erilaisilla infektioiden torjuntastrategioilla ja erilaisilla infektiivisyystasoilla. Tulokset - kriittisen hoidon siirrot saattoivat levittää erittäin resistentin organismin minkä tahansa kahden yhdysvaltalaisen sairaalan välillä keskimäärin kolmessa vuodessa. Sairaaloiden merkitys mahdollisen leviämisen rajoittamisessa vaihteli huomattavasti. Resurssien kohdentaminen pieneen osajoukkoon sairaaloita niiden sijainnin perusteella siirtoverkostossa oli 16 kertaa tehokkaampaa kuin infektiontorjuntaresurssien jakaminen tasaisesti. Minkä tahansa kohdennettujen sairaaloiden joukossa paras infektioiden torjuntastrategia keskitti voimavarat voimakkaasti muutamiin erityisen tärkeisiin sairaaloihin, riippumatta infektiivisyystasosta. Johtopäätökset - kriittisen hoidon siirrot tarjoavat uskottavan vektorin erittäin vastustuskykyisten sairaalahoitoon tarttuvien mikro-organismien laajalle leviämiselle. Infektioiden torjuntatoimia voidaan tehostaa kohdentamalla ne valikoivasti sairaaloihin, jotka ovat tärkeimpiä tartuntojen leviämisen kannalta.

**Tulos**

Sisätautien apulaisprofessori, keuhko- ja tehohoitolääketiede, 3A23 300 NIB, SPC 5419, 300 North Ingalls, 300 North Ingalls.

**Esimerkki 1.1868**

Formyylipeptidireseptorit (FPR-reseptorit) ovat G-proteiinikytkentäisiä reseptoreita, jotka välittävät kemotaktisia signaaleja fagosyyteissä ja välittävät isännän puolustus- ja tulehdusreaktioita, mukaan lukien solujen adheesio, suunnattu migraatio, rakeiden vapautuminen ja superoksidin tuotanto. Viime vuosina FPR:ien solujakauma ja biologiset toiminnot ovat laajentuneet siten, että niihin on lisätty tehtäviä elintoimintojen homeostaasissa ja tulehduksen säätelyssä. Prototyypissä FPR:t tunnistavat N-formyloitua metioniinia sisältäviä peptidejä, kuten bakteerien ja mitokondrioiden tuottamia peptidejä, ja toimivat siten hahmontunnistusreseptoreina. FPR-ligandien valikoima on kuitenkin laajentunut nopeasti, ja se sisältää mikrobeista peräisin olevien N-formyylipeptidien lisäksi myös mikrobi- ja isäntäperäisiä ei-formyylipeptidejä, synteettisiä pieniä molekyylejä ja eikosanoidin. On suurelta osin epäselvää, miten ihmisen kolme FPR:ää (FPR1, FPR2 ja FPR3) ja niiden hiirivastaavat tunnistavat nämä kemiallisesti erilaiset ligandit. Koska FPR:ien kiderakenteita ei ole saatavilla, FPR1:n ja FPR2:n aminohapot, jotka ovat vuorovaikutuksessa useiden formyylipeptidien kanssa, on tunnistettu paikkaohjatun mutageneesin, tietokoneavusteisen ligandien telakoitumisen ja rakennesimuloinnin avulla. Tässä katsausartikkelissa esitetään yhteenveto FPR-ligandien monimuotoisuuden sekä näiden reseptorien käyttämien ligandien tunnistamismekanismien ymmärtämisessä saavutetusta edistyksestä.

**Tulos**

molekyylit Formyylipeptidireseptorit: Formeptideptyyliformidit: Ligandien monimuotoisuus ja tunnistamismekanismi

**Esimerkki 1.1869**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on uusi tartuntatauti. Koska tauti saattaa uusiutua eläinreservooreista, on tärkeää kehittää turvallisia ja tehokkaita rokotteita tulevan SARS-epidemian ehkäisemiseksi. Tässä tutkimuksessa ekspressoitiin rekombinantti reseptoria sitova domeeni (rRBD) nisäkässoluissa (293T), hyönteissoluissa (Sf9) ja E. coli -soluissa ja verrattiin niiden immunogeenisuutta ja suojaa SARS-CoV-infektiota vastaan vakiintuneessa hiirimallissa. Tuloksemme osoittavat, että kaikki edellä mainituissa järjestelmissä ilmaistut rRBD-proteiinit säilyttivät kontaktiensa konformaation ja kykenivät indusoimaan erittäin voimakkaita neutraloivia vasta-ainevasteet ja täydellisen suojaavan immuniteetin SARS-CoV-haastetta vastaan hiirissä, vaikkakin 293T-soluissa ilmaistu rRBD sai aikaan voimakkaamman humoraalisen immuunivasteen, jolla oli huomattavasti korkeampi neutraloiva aktiivisuus (P < 0,05) kuin Sf9- ja E. coli -soluissa ilmaistuilla proteiineilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että kaikki kolme rRBD:tä ovat tehokkaita immuunivasteiden ja suojan aikaansaamisessa SARS-CoV:tä vastaan, ja mitä tahansa edellä mainituista ekspressiojärjestelmistä voidaan käyttää rRBD-pohjaisten SARS-alayksikkörokotteiden tuottamiseen. Nisäkässoluissa ilmaistua rRBD:tä suositaan arvioitaessa rokotteen tehoa tulevaisuudessa SARSin kädellisessä mallissa, koska se pystyy helpommin taittumaan uudelleen natiiviin konformaatioon ja saamaan aikaan korkeamman tason neutralisoivia vasta-aineita kuin E. coli- ja hyönteissoluissa ilmaistut rRBD-yksiköt.

**Tulos**

Nisäkäs-, hyönteis- ja E. coli -soluissa ilmaistu SARS-CoV-piikkiproteiinin reseptoria sitova rekombinanttialue saa aikaan voimakkaan neutraloivan vasta-aineen ja suojaavan immuniteetin NIH Public Access

**Esimerkki 1.1870**

Taustaa: Niillä on ratkaiseva rooli monien soluprosessien asianmukaisessa suorittamisessa. Sellaisenaan nukleolit suorittavat ribosomien biogeneesiä ja sitovat tai liittyvät keskeisiin molekyyleihin, jotka säätelevät solusyklin etenemistä, kasvainten syntyä, apoptoosia ja stressivasteeseen. Nukleolit ovat dynaamisia lokeroita, joille on ominaista jatkuva makromolekyylien virta. Koska nukleolien proteomin koostumus on monimutkainen ja dynaaminen, on haastavaa yhdistää nukleolien koostumuksen muutokset myöhempiin vaikutuksiin. Tulokset: Tässä artikkelissa esitellään kvantitatiivisia immunofluoresenssimenetelmiä, jotka perustuvat tietokonepohjaiseen kuva-analyysiin. Osoitamme näiden tekniikoiden tehokkuuden seuraamalla proteiinien ja RNA:n dynaamista liittymistä nukleoleihin eri fysiologisissa olosuhteissa. Kuvaamiamme protokollia käytettiin siis tutkimaan stressistä riippuvia muutoksia endogeenisten ja GFP-merkittyjen proteiinien nukleolipitoisuuksissa. Lisäksi menetelmiämme sovellettiin mittaamaan de novo -RNA-synteesiä, joka liittyy nukleoleihin. Osoitamme, että tässä kuvatut tekniikat voidaan helposti yhdistää automatisoituihin korkean läpimenon seulonta-alustoihin (high throughput screening, HTS), mikä mahdollistaa suurten tietokokonaisuuksien saamisen ja monien nukleoleihin sijoittuvien biologisten prosessien analysoinnin. Päätelmät: Protokollimme luovat edellytykset analysoida kvantitatiivisesti nukleoliproteiinien sukkuloinnin kinetiikkaa sekä yksittäisen solun tasolla että suuren solumäärän osalta. Lisäksi tässä kuvatut menettelyt ovat yhteensopivia HTS-automaattialustojen avulla tapahtuvan korkean läpimenon kuvien hankinnan ja analysoinnin kanssa, mikä tarjoaa perustan nukleolien komponenttien ja aktiivisuuden kvantifioinnille lukuisissa näytteissä ja koeolosuhteissa. Yhdessä nukleoliproteomista saadun tiedon määrän kasvun kanssa tässä kuvatun kvantitatiivisen mikroskopian parannusten voidaan odottaa tuottavan uutta tietoa monimutkaisista biologisista toiminnoista, joita nukleoli organisoi.

**Tulos**

Tietokonepohjainen fluoresenssin kvantifiointi: uudenlainen lähestymistapa nukleolaaribiologian tutkimiseen.

**Esimerkki 1.1871**

Kuvasimme aiemmin vuonna 2003 Pekingissä yhden SARS-potilaan kurkunäytteistä eristetyn, mahdollisesti uuden nisäkkäiden reoviruksen, nimeltä BYD1, joka voi aiheuttaa samanlaisia kliinisiä oireita kuin vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) marsuilla ja makakeilla. Tässä tutkimuksessa määritimme BYD1:n genomisekvenssit ja muiden viiden nisäkkäiden reovirus-isolaatin S1-geenisekvenssit (BLD, JP ja BYL eristettiin eri SARS-potilaista taudinpurkauksen aikana, 302I ja 302II eristettiin kahden Pekingissä vuonna 1982 eläneen lapsen ulostenäytteistä), jotta niitä voitaisiin verrata molekyylisesti muihin aiemmin raportoituihin nisäkkäiden reoviruksiin (MRV). BYD1:n genomin vertailuanalyysit kolmen prototyyppisen nisäkkäiden reoviruskannan genomiin osoittivat, että BYD1 on uusi reassortantti-virus, jonka S1-geenisegmentti on peräisin aiemmin tuntemattomasta serotyypin 2 isolaatista ja muut yhdeksän segmenttiä ovat peräisin homologisten T1L- ja T3D-segmenttien esi-isiltä, mikä tukee hypoteesia, jonka mukaan nisäkkäiden reovirusten geenisegmentit reassortoituvat uudelleen luonnossa. Kuuden isolaatin S1-segmenttien lisäanalyysit osoittivat, että kaikki isolaatit ovat uusia serotyypin 2 MRV-viruksia niiden S1-geenisekvenssien perusteella, jotka poikkeavat selvästi kaikkien aiemmin raportoitujen isolaattien S1-geenisekvensseistä, ja neljän uuden isolaatin S1-geenit ovat yli 99-prosenttisesti identtisiä keskenään, mikä osoittaa, että ne ovat eronneet yhteisestä esi-isästä aivan hiljattain, ja että neljän uuden isolaatin S1-geenit ovat 65-prosenttisesti identtisiä vuonna 1982 eristettyjen kahden kannan S1-geenisekvenssien kanssa.

**Tulos**

Uuden nisäkkäiden reoviruksen genomin ja nisäkkäiden reoviruksen S1-geenien vertaileva sekvenssianalyysi kuudesta uudesta serotyypin 2 ihmisisolaatista.

**Esimerkki 1.1872**

Vastasyntyneiden vasikoiden ripulista (CD) peräisin olevien kuuden naudan koronaviruskannan (BCV) ja aikuisten nautojen talviripulista (WD) peräisin olevien kahdeksan BCV-kannan antigeenisiä ja biologisia ominaisuuksia verrattiin HRT-18-soluissa sen määrittämiseksi, kuuluivatko CD- ja WD-kannat erillisiin BCV:n serotyyppeihin tai alatyyppeihin. Kaikki kannat hemagglutinoivat sekä hiiren että kanan erytrosyyttejä 4 °C:ssa, mutta hiiren erytrosyyttien ja kanan erytrosyyttien hemagglutinaatiotitterien suhteet osoittivat monimuotoisuutta sekä CD- että WD-kannoissa. Jotkin CD- ja WD-kannat eivät hemagglutinoineet kanan erytrosyyttejä 37 °C:ssa ja osoittivat reseptorihävittävää entsyymiaktiivisuutta kanan erytrosyyttejä vastaan. Merisioilla tuotettiin hyperimmuuniantiseerumia 3:a CD- ja 7:ää WD-kantaa vastaan. Epäsuorissa immunofluoresenssitesteissä ei havaittu merkittäviä eroja vasta-ainetittereissä näitä kantoja vastaan. Virusneutralisaatiotesteissä 1 CD-kannan ja 2 WD-kannan antiseerumin vasta-ainetitterit olivat kuitenkin 16-kertaiset tai pienemmät 3 WD-kantaa ja 1 CD-kantaa vastaan kuin homologisia kantoja vastaan, ja tämä vaihtelu heijasti alhaisia antigeenisen sukulaisuuden arvoja (R= 13-25 %), mikä viittaa siihen, että BCV:n joukossa on eri alatyyppejä. Hemagglutinaation estotesteissä havaittiin myös joitakin yksisuuntaisia antigeenivaihteluita kantojen välillä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että BCV-kantojen välillä on jonkin verran antigeenistä ja biologista monimuotoisuutta, mutta nämä vaihtelut eivät liittyneet kantojen kliiniseen alkuperään eli CD- tai WD-kantaan. Naudan koronavirus (BCV) on vastasyntyneiden vasikoiden ripulin (CD) ensisijainen aiheuttaja maailmanlaajuisesti [4, 13] . Naudan koronavirus aiheuttaa myös aikuisten nautojen akuuttia ripulia talvikaudella, jota kutsutaan talvidysenteriaksi (WD) [4, 17, 18, 24, 26] . Sen lisäksi, että BCV infektoi vasikoiden ohutsuolen ja paksusuolen, sillä on myös kudostrooppisuus ylähengitysteihin [15] . H. Tsunemitsu ja L. J. Saif Naudan koronaviruksella on neljä tärkeää rakenneproteiinia: nukleokapsidiproteiini (N), transmembraaniproteiini (M), piikkiproteiini (S) ja hemagglutiniiniesteraasiproteiini (HE) [21] . S- ja HE-proteiinit muodostavat pidempien ja lyhyempien pintaprojektioiden muodostamia kehyksiä [4] . Molemmat proteiinit voivat aiheuttaa hemagglutinaatiota (HA) ja sisältävät neutralisoivia epitooppeja [7, 20] . HE-proteiinilla on myös reseptoria tuhoava entsyymi (RDE), joka inaktivoi BCV:n solureseptoreita hydrolysoimalla esterisidoksen vapauttamalla asetaattia sialiinihapon C-9:stä [4, 27] . Koska BCV:n primäärinen eristäminen on edelleen vaikeaa, BCV-kantojen antigeenivertailuja on tutkittu vain vähän [6, 8, 11, 14] . Erityisesti se, onko CD- ja WD-kannoista peräisin olevien kantojen välillä antigeenisiä tai biologisia eroja, on edelleen epäselvää [2] . Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli eristää BCV-kantoja CD:stä ja WD:stä peräisin olevista ulosteista ihmisen peräsuolen kasvainsoluissa (HRT-18) ja verrata näiden kantojen antigeenisiä ja biologisia ominaisuuksia. ja lisättiin 8 kertaa HRT-18-soluissa. Kuusi BCV:n WD-isolaattia, jotka on nimetty TS-, CN-, BE-, BM-, AW- ja BW-kannoiksi, eristettiin gnotioottisten vasikoiden ulostenäytteistä, jotka oli rokotettu sairastuneiden aikuisten lypsylehmien ulostesuodoksilla kuudesta karjasta Yhdysvalloissa, mukaan lukien Ohio (3 karjaa) ja Wisconsin (3 karjaa), joissa esiintyi tyypillisiä WD-taudinpurkauksia talvina 1987-1993. Kolme BCV:n CD-isolaattia, jotka on nimetty DB2-, OHC- ja SDC-kannoiksi, eristettiin ulostenäytteistä vastasyntyneistä vasikoista, joilla oli akuutti ripuli kolmesta karjasta Yhdysvalloissa, mukaan lukien Ohio (2 karjaa) ja Etelä-Dakota (1 karja). Neljäs CD-isolaatti (JAZ) eristettiin vastasyntyneestä vasikasta, jolla oli akuutti ripuli Hokkaidossa, Japanissa. Viruksen eristäminen HRT-18-soluista tehtiin aiemmin kuvatulla tavalla [2, 25], paitsi että ylläpitoalustaan lisättiin 10 g/ml pankreatiinia (Gibco Laboratories, Grand Island, N.Y.). Isolaattien varmistaminen BCV:ksi tehtiin käyttämällä immunoelektronimikroskopiaa [ 16] ja immunofluoresenssia (IF) [2] käyttäen hyperimmuuniantiseerumia, joka oli valmistettuCD BCV:n Mebus-kantaa vastaan. Eristetyt virukset, jotka passagoitiin yhteensä 5-10 kertaa HRT-18-soluissa, puhdistettiin vähintään kerran ennen käyttöä. Hyperimmuunivasta-aineita valmistettiin marsuille kolmea CD-kantaa (Mebus, DB2, 216XF) ja seitsemää WD-kantaa (SD, BM, CN, AW, DBA, TS, BE) vastaan BCV:stä, joita oli kasvatettu HRT-18-soluissa 6-11 läpikäyntiä ja puhdistettu sakkaroosigradientilla [5]. Näitä antiseerumeita käytettiin serologisiin testeihin. Hemagglutinaatiotestit (HA-testit) tehtiin mikrotitterimenetelmällä [19] . Nautaeläinten koronaviruskannat puhdistettiin infektoituneiden soluviljelmien supernatanteista,

**Tulos**

Vastasyntyneiden vasikoiden ripulista ja täysikasvuisten nautojen talviripulista peräisin olevien naudan koronavirusten antigeeniset ja biologiset vertailut Lyhyt raportti

**Esimerkki 1.1873**

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi-2 (ACE2) on ensimmäinen ihmisestä kuvattu ACE:n homologi. ACE2 on tyypin I integraalinen kalvoproteiini, joka toimii karboksypeptidaasina, joka pilkkoo yhden hydrofobisen/perusjäännöksen substraattiensa C-terminaalista. ACE2 hydrolysoi tehokkaasti voimakkaan verisuonia supistavan angiotensiini II:n angiotensiiniksi (1-7). Tämän toiminnan seurauksena ACE2 osallistuu reniini-angiotensiinijärjestelmään. ACE2 hydrolysoi kuitenkin myös dynorfiini A:ta (1-13), apeliini-13:ta ja des-Arg 9 -bradykiniiniä. ACE2:n roolia näissä peptidijärjestelmissä ei ole vielä selvitetty. ACE2:n fysiologisen roolin on todettu liittyvän verenpainetautiin, sydämen toimintaan, sydämen toimintaan ja diabetekseen sekä vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen reseptorina. Tässä artikkelissa tarkastellaan ACE2:n biokemiaa ja käsitellään keskeisiä tuloksia, kuten ACE2:n ja kivesten ACE:n kiderakenteiden selvittämistä ja ACE2:n estäjien kehittämistä, jotka ovat nyt luoneet perustan tämän entsyymin tulevalle tutkimukselle.

**Tulos**

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi-2: molekyyli- ja solunäkökulma.

**Esimerkki 1.1874**

ja johtaa toisinaan kuolemaan. Lisäksi muutaman vuosikymmenen välein puhkeaa hengitystieviruspandemioita, jotka vaarantavat koko maailman väestön. näin ollen tartunnanaiheuttajan nopea ja tarkka tunnistaminen kliinisessä tilanteessa on kiireellistä. Monilla potilailla, joilla on influenssan kaltaisia oireita (ILS), taudinaiheuttaja on kuitenkin edelleen tuntematon. Lisäksi ILS:n aiheuttavan viruksen yksilöllinen tunnistaminen vie aikaa ja vaivaa. Tässä esitellään uusi seuraavan sukupolven sekvensointiin (NGS) perustuva menetelmä, joka mahdollistaa taudinaiheuttajien nopean ja vankan tunnistamisen kliinisistä näytteistä ilman erityisiä alukkeita. Menetelmän tarkoituksena on paljastaa nopeasti mahdollisesti yleinen patogeeni, joka vaikuttaa moniin näytteisiin, joissa taudin lähde on tunnistamaton.

**Tulos**

Menetelmä hengitystievirusinfektioiden tunnistamiseksi kliinisistä näytteistä seuraavan sukupolven sekvensoinnin avulla

**Esimerkki 1.1875**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen ei-rakenteellinen proteiini 3 sisältää "SARS-yksilöllisen domainin" (SUD), joka koostuu kolmesta globulaarisesta domainista, jotka on erotettu toisistaan lyhyillä linkkipeptidisegmenteillä. Tässä työssä raportoidaan C-terminaalisen domeenin (SUD-C) ja keskimmäisen domeenin (SUD-M) ja C-terminaalisen domeenin sisältävän kahden domeenin rakenteen (SUD-MC) NMR-rakenteen määritykset sekä NMR-tiedot N-terminaalisen domeenin (SUD-N) ja kahden domeenin SUD-NM-konstruktion konformaatiotiloista. Sekä SUD-N että SUD-NM ovat monomeerisiä ja pallomaisia liuoksessa; SUD-NM:ssä on suuri liikkuvuus kahden jäännöksen välisessä linkkijaksossa, eikä kahden domeenin suhteellinen orientaatio ole ensisijainen. SUD-Cadoptsafrataxinlikefold and hasstructuralsimilarity toDNA-binding domains of DNA-modifying enzymes. Sekä SUD-M:n (aiemmin määritetty) että SUD-C:n (tässä tutkimuksessa määritetty) rakenteet säilyvät SUD-MC:ssä, jossa kaksi domeenia on joustavasti yhdistetty. Gelshift-kokeet osoittivat, että sekä SUD-C että SUD-MC sitoutuvat yksisäikeiseen RNA:han ja tunnistavat puriiniemäkset voimakkaammin kuin pyrimidiiniemäkset, jolloin SUD-MC sitoutuu rajoitetumpaan joukkoon puriinia sisältäviä RNA-jaksoja kuin SUD-M. Kemiallisen NMR-siirtymän häirintäkokeet, joissa tehtiin havaintoja 15 N-merkityistä proteiineista, johtivat lisäksi RNA:n sitoutumiskohtien rajaamiseen (eli SUD-M:ssä positiivisesti varautunut pinta-alue, jossa on selvä ontelo, ja SUD-C:ssä useat antiparalleelisen β-arkin jäännökset). Kaiken kaikkiaan nämä tiedot antavat todisteita molekyylimekanismeista, joihin liittyy SUD-M:n ja SUD-C:n yhteistoiminta, joka johtaa spesifiseen RNA:n sitoutumiseen, joka saattaa olla ainutlaatuinen SUD:lle ja siten SARS-koronavirukselle.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen ainutlaatuinen alue: Kolmen domeenin molekyyliarkkitehtuuri liuoksessa ja RNA:n sitoutuminen.

**Esimerkki 1.1876**

Avainsanat tehohoito; akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä; refraktorinen hypoksemia; pelastushoito; pääkirjoitus Siitä lähtien, kun akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1967 (1), tiedeyhteisö on pyrkinyt löytämään tehokkaita hoitomuotoja tälle kliiniselle ilmiölle. Huolimatta vuosikymmenien aikana tehdystä laajasta työstä meillä ei edelleenkään ole tehokkaita hoitoja tähän oireyhtymään. Siihen liittyy edelleen huomattava kuolleisuus, jonka on viimeksi arvioitu olevan jopa 44 prosenttia (2). Tähän mennessä laajimmin hyväksytty tehokas toimenpide, jolla on merkittävä vaikutus kuolleisuuteen, on matalan hengitystilavuuden ventilaatio (3). Viime aikoina huomiota on kiinnitetty myös ryhmään, jota kutsutaan "pelastushoidoiksi" ja joka on saanut nimensä sen vuoksi, että sillä hoidetaan hypoksemiaa, joka ei reagoi ARDS:n tavanomaisiin hoitostrategioihin. Näitä ovat muun muassa korkeataajuuksinen oskilloiva ventilaatio (HFOV), inhaloitava epoprostenoli ja typpioksidi, makuuasennossa tapahtuva ventilaatio ja kehonulkoinen kalvohapenotto (ECMO). Perinteisesti nämä toimenpiteet on varattu potilaille, joiden hypoksemia etenee ARDS:n tunnistamisesta ja hoidosta huolimatta. Tehohoitajat ovat yleensä yhtä mieltä siitä, että nämä eri hoitomuodot parantavat nopeasti hapetusta, mutta siitä, parantavatko ne kuolleisuutta, ei ole selvää yksimielisyyttä (4-7).

**Tulos**

Jatkuva haaste ARDS:n pelastushoitojen arvioinnissa NIH Julkinen pääsy

**Esimerkki 1.1877**

Eri lajeihin kuuluvilla lepakoilla on merkittävä rooli erittäin patogeenisten virusten, kuten Ebola-viruksen, SARSin kaltaisen koronaviruksen ja henipavirusten, syntymisessä ja leviämisessä. Nämä virukset edellyttävät pääsyn edellyttämien pintakuoren glykoproteiinien proteolyyttistä aktivointia, ja solukatsepsiinien on osoitettu osallistuvan näiden erilaisten virusperheiden glykoproteiinien proteolyysiin. Lepakoissa käytettävissä olevista proteaaseista tiedetään tällä hetkellä hyvin vähän. Määrittääksemme, liittyykö lepakoiden levittämien virusten käyttämä kathepsiinien käyttö proteaasien luonteeseen niiden luonnollisissa isännissä, tutkimme useiden virusten fuusioproteiinien proteolyyttistä prosessointia kahdesta hedelmälepakolajista, Pteropus alectosta ja Rousettus aegyptiacuksesta, peräisin olevissa soluissa. Työmme osoittaa, että hedelmälepakon soluissa on kateksiini- ja furiiniproteaasien homologeja, jotka kykenevät pilkkomaan ja aktivoimaan sekä kateksiini-riippuvaisia Hendra-viruksen F-proteiineja että furiini-riippuvaisia parainfluenssaviruksen 5 F-proteiineja. Sekvenssianalyysi, jossa verrattiin Pteropus alecto -furiinia ja katepsiini L:ää muiden nisäkäslajien proteaaseihin, osoitti, että proteaasit ovat hyvin pitkälle säilyneitä; Pteropus alecto -furiinin C-terminaalissa esiintyy kuitenkin merkittävää aminohappovaihtelua. Hedelmälepakoiden furiinin kaltaisten proteaasien tarkempi analyysi osoitti, että nämä proteaasit ovat katalyyttisesti aktiivisia ja muistuttavat muita nisäkkäiden furiineja vasteessaan voimakkaalle furiinin estäjälle. Kineettinen analyysi viittaa kuitenkin siihen, että furiinin solulokalisoinnissa voi olla eroja eri lajien välillä. Yhdessä nämä tulokset osoittavat, että katepsiiniproteaasien epätavallinen rooli lepakoiden virusten elinkierrossa ei johdu aktiivisten furiinin kaltaisten proteaasien puutteesta näissä luonnollisissa reservoirilajeissa; hedelmälepakoissa esiintyvien furiiniproteaasien välillä voi kuitenkin olla eroja verrattuna muiden nisäkäslajien furiineihin, ja nämä erot voivat vaikuttaa proteaasien käyttöön viruksen glykoproteiinien prosessoinnissa.

**Tulos**

Virusfuusion proteiinien aktivointiin osallistuvien kateksepsiini- ja furiiniproteolyyttisten entsyymien analyysi lepakkosäiliö-isännän soluissa.

**Esimerkki 1.1878**

Valmistettiin seitsemän monoklonaalista vasta-ainetta (MAb), joilla on neutralisoiva aktiivisuus kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta aiheuttavaa virusta (FIPV), kantaa 79-1149 (tyyppi II) vastaan. Kun näiden monoklonaalisten vasta-aineiden tunnistama polypeptidispesifisyys tutkittiin Western-immunoblottausmenetelmällä, kaikki MAb:t reagoivat viruksen peplomerglykoproteiinin (S) kanssa. Kilpailevan sitoutumisen määrityksessä todettiin, että nämä MAb:t tunnistivat ainakin 3 eri epitooppia. Näiden MAbien reaktiivisuutta kuuden viruksen kanssa, jotka on luokiteltu FIPV-tyypin I viruksiksi (UCD-1, UCD-2, UCD-3, UCD-4, NW-1 ja Black), kissan enterokoronaviruksen (FECV) tyypin II kannaksi 79-1683, koiran koronaviruksen (CCV) kannaksi 1-71 ja tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) kantojen TO-163 ja SH kanssa tutkittiin neutralointitesteillä. Kaikki MAb:t neutraloivat FECV-kannan 79-1683, CCV-kannan 1-71 ja TGEV-kannat TO-163 ja SH, mutta ne eivät neutralisoineet kuutta FIPV-tyypin I virusta. Lisäksi TGEV-kannan TO-163 vasta-aine, jolla on vahva neutralisoiva aktiivisuus seitsemää TGEV-virusta vastaan, neutralisoi CCV-kannan 1-71, FECV-kannan 79-1683 ja FIPV-kannan 79-1146, mutta ei neutralisoinut kuutta FIPV-tyypin I virusta. Nämä tulokset osoittivat, että FIPV:n tyypin II kannan 79-1146 neutralointiin liittyy ainakin kolme epitooppia ja että näitä epitooppeja ei ole FIPV:n tyypin I viruksissa, mutta niitä on FECV-kannassa 79'-1683, joka ei aiheuta kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta, TGEV-kannoissa TO-163 ja SH sekä CCV-kannassa 1-71. Nämä tulokset viittaavat siihen, että FIPV:llä on kaksi serotyyppiä, jotka voidaan selvästi erottaa toisistaan neutralointitestillä, jossa käytetään MAb:itä.

**Tulos**

Monoklonaalisten vasta-aineiden karakterisointi kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta aiheuttavaa virusta (tyyppi II) vastaan sekä kissan, sian ja koiran koronavirusten välinen antigeenisuhde.

**Esimerkki 1.1879**

Torovirukset ovat maha-suolikanavan tulehdusta aiheuttavia taudinaiheuttajia, jotka tarttuvat eri eläinlajeihin ja ihmisiin. Toistaiseksi tiedetään hyvin vähän siitä, miten torovirukset aiheuttavat tauteja. Tässä kuvaamme ensimmäistä kertaa, että tämän suvun prototyyppijäsen, hevosen torovirus Bernin virus (BEV), aiheuttaa apoptoosia infektoituneissa soluissa myöhäisinä infektion jälkeisinä aikoina. BEV-infektoitujen solujen tarkastelu elektronimikroskopialla paljasti, että 24 tuntia tartunnan jälkeen joissakin soluissa oli apoptoottisten solujen morfologisia piirteitä. Tämän havainnon perusteella analysoimme useita apoptoottisia merkkiaineita ja havaitsimme proteiinisynteesin estymistä, rRNA:n ja DNA:n hajoamista, ytimen pirstoutumista, kaspaasivälitteistä PARP:n ja eIF4GI:n pilkkoutumista sekä PKR:n ja eIF2a:n fosforylaatiota, ja kaikki nämä prosessit tapahtuivat viruksen huipputuotannon jälkeen. Määritimme myös, että sekä solukuolemareseptori- että mitokondrioreitit osallistuvat BEV:n aiheuttamaan apoptoosiprosessiin. BEV:n aiheuttama apoptoosi myöhäisinä infektion jälkeisinä aikoina, kun viruksen jälkeläisiä on tuotettu, saattaa helpottaa viruksen leviämistä in vivo ja vaikuttaa viruksen patogeneesiin.

**Tulos**

Hevosen torovirus (BEV) aiheuttaa kaspaasin välittämää apoptoosia tartunnan saaneissa soluissa.

**Esimerkki 1.1880**

Trypanosomien mRNA:iden 5' päät koostuvat identtisestä 35 nukleotidin sekvenssistä. Tämä "mini-eksoni"-sekvenssi on peräisin 137 nukleotidin RNA:n (medRNA) 5'-päästä. Kunkin mRNA:n loppuosa on peräisin proteiinia koodaavasta eksonista, joka ei ole yhteydessä mini-eksoniin. Ehdotamme, että medRNA:ta splikoidaan in trans proteiineja koodaavien geenien de-novo-aloittaviin transkripteihin. Tämä frans-splikointimalli ennustaa, että medRNA:n downstream-osa on osa haarautunutta rakennetta ja vapautuu sitten vapaana tuotteena (minRNA). Osoitamme, että trypanosomien RNA:ssa on merkittäviä määriä minRNA:ta. Lisäksi minRNA:ta voidaan irrottaa suurimolekyylipainoisesta RNA:sta HeLa-solun SlOO-"debranching'lextraktiolla. Wa päättelee, että frans splicing on fysiologinen prosessi, jolla kypsät mRNA-molekyylit syntetisoidaan trypanosomeissa.

**Tulos**

todisteet transsplikoinnista Trypanosomeissa

**Esimerkki 1.1881**

Tässä tutkimuksessa kuvataan SYBR Green -pohjaisen reaaliaikaisen polymeraasiketjureaktion (reaaliaikainen PCR) kehittämistä koirien parvoviruksen tyypin 2 (CPV 2) havaitsemiseksi ja määrittelemiseksi koirien ulostenäytteistä. Tässä määrityksessä alukkeet suunniteltiin ja syntetisoitiin CPV 2:n VP2-geenin nukleotidisekvenssin perusteella. Standardikäyrä piirrettiin käyttämällä 10-kertaista vakioplasmidi-DNA:n sarjalaimennosta ja Ct-arvoa. Standardikäyrän todettiin olevan lineaarinen 10-7 laimennoksella. Reaaliaikaisen PCR:n tulokset ilmaistiin CPV 2:n DNA-kopioiden lukumääränä mg:aa ulostenäytettä kohti, ja niiden vaihteluväli oli 1,0 × 10 3 - 7,0 × 10 9 viruksen DNA-kopiota mg:aa ulostenäytettä kohti. SYBR Green -tekniikkaan perustuvan reaaliaikaisen PCR:n analyyttisen herkkyyden osoitettiin vastaavan 10 kopiota. CPV 2 -infektiota epäilevien koirien ulostenäytteet (47 kappaletta) analysoitiin reaaliaikaisella PCR:llä, hemagglutinaatiomäärityksellä (HA) ja tavanomaisella PCR:llä, ja 24 näytettä todettiin CPV 2 -positiivisiksi, 20 näytettä CPV 2 -positiivisiksi ja 22 näytettä CPV 2 -positiivisiksi. Kolmen eri määrityksen tulosten vertailu osoitti, että reaaliaikainen PCR on herkempi kuin HA ja perinteinen PCR ja että sen avulla voidaan havaita matalat CPV 2 -tiitterit tartunnan saaneista koirista.

**Tulos**

SYBR Green -pohjaisen reaaliaikaisen PCR-määrityksen kehittäminen koiran parvoviruksen havaitsemiseksi ja määrittelemiseksi ulostenäytteistä.

**Esimerkki 1.1882**

Peptidipohjaisista rokotteista on tulossa yksi laajimmin tutkituista ennaltaehkäisevistä ja terapeuttisista terveydenhuoltotoimenpiteistä erilaisia sairauksia, kuten syöpää, vastaan. Turvallisen ja erittäin tehokkaan adjuvanttiaineen (immuunijärjestelmää stimuloivan aineen) puutetta pidetään kuitenkin rokotteen kehittämisen suurimpana esteenä. Peptidiantigeenin sisällyttäminen nanorakenteisiin perustuvaan jakelujärjestelmään on äskettäin osoitettu poistavan tämän esteen. Nanorakenteet muodostetaan usein antigeeneistä, jotka on konjugoitu molekyyleihin, kuten polymeereihin, lipideihin ja peptideihin, itsejärjestäytymisilmiön avulla. Tässä katsauksessa kuvataan itsekokoonpanoprosessin soveltamista peptidipohjaisten rokotekandidaattien valmistukseen ja näiden nanorakenteiden kykyä stimuloida humoraalisia ja soluvälitteisiä immuunivasteet. T stimuloivat sytotoksisen T-lymfosyyttivasteen eliminoimaan jo infektoituneita soluja [8] [9] [10] . Terapeuttiset rokotteet ovat kasvava lääkeala. Food and Drug Administration (FDA) hyväksyi Sipuleucel-T:n (Provenge®) vuonna 2010 eturauhassyövän hoitoon [11, 12] ja talimogene laherparepvec (T-VEC) (Imlygic™) otettiin käyttöön metastaattista melanoomaa vastaan vuonna 2015 [13] [14] [15] . Eduista huolimatta rokotteilla on myös joitakin haittoja. Perinteiset rokotteet, jotka perustuvat heikennettyihin ja inaktivoituihin patogeeneihin, voivat palautua virulenttiin muotoon [16, 17] , aiheuttaa autoimmuniteettia tai voimakkaita allergisia vasteita [18, 19] . Lisäksi tämäntyyppisten rokotteiden tuottaminen ja stabiilisuus on usein haastavaa. Aliyksikkörokotteet sisältävät pienen osan koko patogeenisestä organismista, esimerkiksi rekombinanttiproteiinin, peptidin tai hiilihydraatin [20] [21] [22] [23] . Rekombinanttiproteiinipohjaiset rokotteet aiheuttavat vähemmän haittavaikutuksia, mutta proteiinin uuttamisen vaikeus ja mahdollinen kontaminaatio tuotannon aikana ovat merkittäviä haittoja. Rekombinanttirokote voi myös laukaista ei-toivottuja immuunivasteita. Näiden esteiden välttämiseksi rokotteen suunnittelussa voidaan käyttää immunologista informaatiota sisältävää minimaalista proteiinifragmenttia (peptidi-epitooppi) [3] . Peptidipohjaisilla rokotteilla on kuitenkin edelleen oma akilleenkantapäänsä. Peptidit itsessään eivät yleensä ole immunogeenisia [3, 24] ; siksi immunostimuloivien aineiden (adjuvanttien) käyttö on välttämätöntä tämän rokotteen muotoilun onnistumisen kannalta [25] . Adjuvantit ovat yhdisteitä, jotka pystyvät herättämään tai tehostamaan immuunivastetta yhdessä annettuja antigeenejä vastaan [26] [27] [28] . Adjuvantteja on jo kehitetty useita, esimerkiksi Freundin adjuvantti, lipid A, koleratoksiini, alumiinisuolat, sytokiinit, liposomit, saponiinit ja CpG-oligodeoksinukleotidit [29] [30] [31] . Näiden adjuvanttien immunostimuloivat ominaisuudet ovat kuitenkin usein heikot tai niiden toksisuus on merkittävää, minkä vuoksi useimmat niistä eivät sovellu ihmisten hoitoon. Näin ollen turvallisempia ja tehokkaampia adjuvantteja tarvitaan kiireellisesti [27] . Nanoteknologia on yksi nopeimmin kasvavista tieteen ja tekniikan aloista. Sitä on sovellettu laajalti materiaalien, elektroniikan, valmistuksen, maataloustieteen, kemian ja biotieteiden alalla [32] [33] [34] [35] [36] [37] . Biotieteissä nanoteknologiaa käytetään antureiden, lääketieteellisen kuvantamisen ja diagnostiikan välineiden sekä lääkkeiden annostelun kehittämiseen. Yleisimmin käytetyt nanorakenteet tällä alalla ovat nanohiukkasia. Nanohiukkaset määritellään usein hiukkasiksi, joiden halkaisija on 1-100 nm [24, 38] , kun taas hiukkasia, joiden halkaisija on 100-1000 nm, pidetään submikrohiukkasina. Kun kuitenkin noudatetaan yleistä käsitystä "nanokoko"-alueesta, nanorakenteet määritellään tässä artikkelissa kaikiksi nanometrin kokoisiksi kohteiksi, joiden koko vaihtelee välillä 1-1000 nm [39, 40] . Nanohiukkaset ovat erityisen hyödyllisiä rokotteiden suunnittelussa. Monet taudinaiheuttajat ovat nanometrin alueella, ja antigeeniä esittelevät solut (APC) ottavat nanohiukkaset yleensä tehokkaasti vastaan [41] . APC-solut ovat primaarisen synnynnäisen immuunijärjestelmän keskeinen osa [42], ja ne ovat vastuussa myöhempien adaptiivisten immuunivasteiden käynnistämisestä. Siksi nanorakenteilla on usein immunostimuloivia ominaisuuksia, ja ne auttavat käynnistämään immuunireaktioita antigeenejä vastaan (kuva 1) [24, 43, 44] . Lisäksi nanorakenteiden pintaa voidaan modifioida erityisellä kohdistusosalla APC:n tunnistamisen ja imeytymisen parantamiseksi [45] [46] [47] . Nanorakenteiden luomiseen on kaksi päälähestymistapaa: (1) suuren materiaalin mekaaninen hajottaminen nanorakenteiksi tai (2) nanorakenteiden rakentaminen perussegmenteistä, usein itsekokoonpanoprosessin avulla [48] . Ensimmäisessä lähestymistavassa käytetään ulkoisia voimia, kuten hiontaa, jyrsintää tai korkeaa painetta, alkuperäisen materiaalin hajottamiseen [49] [50] [51] . Tämä prosessi lisää nanorakenteen tuottamisen monimutkaisuutta, ja alkuperäisen komponentin hajottamiseen käytetyt ankarat olosuhteet voivat vahingoittaa antigeenia. Tällä menetelmällä tuotetuilla nanorakenteilla on tyypillisesti alhainen kuormituskapasiteetti, eivätkä ne useinkaan ole biologisesti hajoavia, joten ne voivat kerääntyä ihmisen kudoksiin. Nanohiukkasrokotteiden valmistuksessa käytettävät itsekokoonpanoon perustuvat strategiat voivat kuitenkin ratkaista nämä ongelmat. Tässä esitellään, miten itsekokoonpanevia nanorakenteita muodostavien kantaja-aine-antigeenikonjugaattien käyttö voidaan yhdistää tehokkaasti rationaaliseen rokotesuunnitteluun. Keskustellaan itsejärjestäytyvien nanohiukkasten muodostumisesta kantaja-antigeenikonjugaateista (peptidi-epitoopit) ja niiden kyvystä synnyttää humoraalisia/soluisia immuunivasteet (kuva 1) . Viimeaikaisessa kirjallisuudessa [52] [53] [54] [55] on laajoja katsauksia ei-konjugoituneista itse kootuista antigeenikantajista, kuten liposomeista. Vastaavasti viruksen kaltaisia hiukkasia (VLP), jotka muodostuvat itsejärjestäytymisprosesseilla, on tarkasteltu laajasti viimeaikaisessa kirjallisuudessa [56-58], ja siksi ne ovat Kuva 1. Viruksen kaltaiset hiukkaset (VLP). Kaavamainen esitys itse kootuista peptidi-alayksikkörokotteista ja immuunivasteista, jotka saadaan aikaan immunisoiduttaessa näillä nanorakenteilla. G. Zhao et al.

**Tulos**

Poiminta-artikkeli -Katsaus Itsekoottavien nanorakenteiden käyttö peptidipohjaisten alayksikkörokotteiden kehittämisessä

**Esimerkki 1.1883**

Usean lohkon SEIQR-epidemiamalli laaditaan, jotta voidaan tutkia maahantulo- ja maastapoistumistarkastusten pitkän aikavälin vaikutusta tartuntatautien leviämiseen ja valvontaan. Perustetaan kynnysdynamiikka, joka määräytyy perusmonistumisluvun 0 mukaan: Tauti voidaan hävittää, jos 0 < 1, kun taas tauti säilyy, jos 0 > 1. Sovelluksena tutkitaan kuutta erilaista seulontastrategiaa, jotta voidaan tutkia seulonnan vaikutuksia vuoden 2009 influenssa A(H1N1)-pandemian hallintaan. Havaitsemme, että on ratkaisevan tärkeää seuloa korkean riskin alueilta ja alueille tulevat matkustajat, eikä seulontaa tarvitse toteuttaa kaikissa toisiinsa yhteydessä olevissa alueissa, ja sekä leviämisnopeudella että seulonnan onnistuneen havaitsemisen määrällä on tärkeä rooli tehokkaan ja käytännöllisen seulontastrategian määrittämisessä.

**Tulos**

Epidemiallinen hajanainen malli, jossa on maahantulo- ja maastapoistumisselvitys.

**Esimerkki 1.1884**

Taustaa: Huolimatta siitä, että tällä hetkellä tiedetään 45 geenin mutaatioista, jotka voivat aiheuttaa ei-syndroomaista sensorineuraalista kuulonalenemaa (SNHL), ei ole kehitetty yhtenäistä kliinistä testiä, jolla voitaisiin kattavasti havaita mutaatiot useissa geeneissä. Suunnittelimme siksi Affymetrixin resekvensointimikrosarjat, joilla voidaan resekvensoida 13 SNHL:ssä mutatoitunutta geeniä (GJB2, GJB6, CDH23, KCNE1, KCNQ1, MYO7A, OTOF, PDS, MYO6, SLC26A5, TMIE, TMPRSS3, USH1C). Esittelemme tuloksia kahdessa eri tutkimuslaitoksessa kehitetyistä kuulon heikkenemistä kuvaavista matriiseista ja tuomme esiin joitakin lähestymistapoja, joita olemme käyttäneet parantaaksemme resekvensointimatriisien soveltuvuutta kliinisessä ympäristössä. Tulokset: Hyödynsimme sekvenssi- ja intensiteettikuvion piirteitä, jotka ovat vastuussa heikentyneestä kattavuudesta ja tarkkuudesta, ja kehitimme uudenlaisen algoritmin, sPROFILERin, jolla ratkaistiin >80 % GSEQ:n "no-call"-tilanteista ja mahdollistettiin 99,6 % (vaihteluväli 99,2-99,8 %) sekvenssin kutsuminen samalla, kun kokonaistarkkuus säilyi >99,8 %:ssa dideoksisekvenssivertailun perusteella. Päätelmät: Yhdessä nämä havainnot tarjoavat tietoa kriittisistä kysymyksistä kliiniseen käyttöön soveltuvien tautikohtaisten resekvensointiprotokollien osalta ja tukevat array-pohjaisen resekvensointiteknologian käyttöä arvokkaana molekyylidiagnostiikan välineenä lasten SNHL:ssä ja muissa geneettisissä sairauksissa, joissa on huomattavaa geneettistä heterogeenisuutta.

**Tulos**

Lapsuusiän kuulon heikkenemisestä vastuussa olevien mutaatioiden suurella läpimitalla tapahtuva havaitseminen resekvenssimikrosirujen avulla.

**Esimerkki 1.1885**

Kasviperäiset kasvit, kasvivalmisteet ja fytokomponentit ovat osoittautuneet hyödyllisiksi tartuntatautien lievittämisessä, ja ne olivat ainoat käytettävissä olevat lääkkeet antibioottien tuloon asti (monet niistä ovat itse kasviperäisiä). Tartuntataudeista erityisesti virustaudit ovat edelleen maailmanlaajuisesti suurin ihmisten kuolinsyy. Erilaisia lääkekasveista peräisin olevia fytokomponentteja on tutkittu laajalti niiden viruslääkkeisiin kohdistuvan vaikutuksen osalta. Tämän perusteella tehtiin verkkohaku, jonka avulla tunnistettiin suuri määrä viruslääkemolekyylejä sisältäviä kasvilajeja. Nämä kasviperäiset lähteet on raportoitu yksittäin tai yhdistelminä lukuisissa tutkituissa viittauksissa. Kirjallisuushaun aikana löydettiin vaikutuksia raivotautivirusta, ihmisen immuunikatovirusta, Chandipura-virusta, japanin aivotulehdusvirusta, enterovirusta, influenssa A/H1N1-virusta ja muita influenssaviruksia vastaan. Tämä katsaus sisältää kaikki tällaiset kasvilajit, joilla on viruksenvastaisia ominaisuuksia. Katsauksessa käsitellään myös koostumusta ja menetelmiä, joilla valmistetaan erilaisia antiviraalisia formulaatioita eri puolilla maailmaa. Tähän artikkeliin on sisällytetty myös yksityiskohtainen osio patenttirekisteröintiä varten haetuista valmisteista sekä patentoimattomista valmisteista. Yhteenvetona voidaan todeta, että kasviperäiset lähteet tarjoavat tutkijoille valtavasti mahdollisuuksia tutkia ja kehittää käyttökelpoisia vaihtoehtoja virussairauksia vastaan, kun otetaan huomioon sopivien lääkeainekandidaattien puuttuminen ja lisääntyvä resistenssi olemassa oleville lääkemolekyyleille monien uusien ja uudelleen ilmenevien virussairauksien osalta.

**Tulos**

Yrttikasvit ja kasvirohdosvalmisteet virustautien hoitokeinona

**Esimerkki 1.1886**

Rottien keuhkoista eristetty uusi virus on yleistynyt siirtokarjatuissa ja luonnonvaraisissa rotissa ja aiheuttaa kuolemaan johtavan keuhkotulehduksen vastasyntyneille rotille. Viruksella, joka on nimetty rotan koronavirukseksi (RCV), on koronavirusryhmälle tyypillisiä ominaisuuksia: tyypillinen pintarakenne, hiukan vaihtelevan kokoiset hiukkaset, joiden keskiarvo on noin 90 m~z, näennäinen R2ffA-pitoisuus, välttämätön lipidipitoisuus, lämpöherkkyys ja läheinen serologinen suhde hiiren hepatiittiviruskompleksiin. I~CV kasvaa hyvin rotan munuaissoluviljelmissä, sillä on patognomoninen CPE-tyyppi ja se tuottaa komplementtiin sitoutuvaa antigeenia, joka on herkkä vasta-aineiden osoittamiseen ja hyödyllinen seroepidemiologisissa tutkimuksissa.

**Tulos**

Rottien koronavirus (RCV): Yleinen, luonnossa esiintyvä rottien pneumotropievirus 1

**Esimerkki 1.1887**

Välikorvatulehdus eli välikorvatulehdus (joka käsittää välikorvaontelon ja kiviluut; KUVA 1) on sateenvarjotermi, joka käsittää akuutin välikorvatulehduksen (AOM), välikorvatulehduksen, johon liittyy effuusio (OME; "liimakorva"), ja kroonisen märkivän välikorvatulehduksen (CSOM) 1 (TAULUKKO 1) . Nämä tilat liittyvät läheisesti toisiinsa ja voivat olla päällekkäisiä. OM on yksi yleisimmistä pienten lasten sairauksista. Korkean tulotason maissa se on myös johtava syy lääkärin vastaanotolle, antibioottien määräämiseen ja leikkauksiin 2-4 . AOM:lle on ominaista, että välikorvassa on nestettä (eli välikorvaneste (MEE)) ja akuutin infektion merkkejä ja oireita 5 . Monilla lapsilla esiintyy AOM:ää satunnaisesti, mutta osa lapsista sairastaa AOM:ää toistuvasti 5 (TAULUKKO 1). Toistuvat AOM-episodit aiheuttavat usein akuuttia korvakipua, kuumetta ja yleissairautta, ja ne aiheuttavat lapsille ja heidän vanhemmilleen suurta ahdistusta. AOM:n suppuratiiviset (märkää muodostavat) komplikaatiot, kuten akuutti mastoidiitti, aivokalvontulehdus ja aivopaiseet, ovat harvinaisia, kun otetaan huomioon AOM:n suuri esiintyvyys, mutta ne voivat olla vakavia. Nämä komplikaatiot ovat uhka matalan tulotason maissa. Tiivistelmä | Välikorvatulehdus eli välikorvatulehdus on sairauksien kirjo, johon kuuluvat akuutti välikorvatulehdus (AOM), välikorvatulehdus, johon liittyy effuusio (OME; "liimakorva") ja krooninen märkivä välikorvatulehdus (CSOM). OM on yksi yleisimmistä pienten lasten sairauksista maailmanlaajuisesti. Vaikka OM voi parantua spontaanisti ilman komplikaatioita, siihen voi liittyä kuulon heikkenemistä ja elinikäisiä seurauksia. Kehitysmaissa CSOM on johtava syy kuulon heikkenemiseen. OM voi olla bakteeri- tai virusperäinen; flunssan aikana virukset voivat nousta Eustachian putken kautta välikorvaan ja tasoittaa tietä bakteeriperäisille otopatogeeneille, jotka asuvat nenänielussa. Diagnoosi riippuu tyypillisistä oireista, kuten akuutista korvakivusta ja tärykalvon (tärykalvon) pullistumisesta AOM:n tapauksessa ja kuulon heikkenemisestä OME:n tapauksessa; diagnostisia menetelmiä ovat (pneumaattinen) otoskopia, tympanometria ja audiometria. Korvakivun ja kuumeen oireenmukainen hoito on AOM:n hoidon peruspilari, ja antibiootit varataan lapsille, joilla on vakava, jatkuva tai toistuva infektio. OME:n hoito koostuu suurelta osin tarkkaavaisesta odottelusta, ja ventilaatioputkia (tympanostomia) käytetään ensisijaisesti lapsilla, joilla on kroonisia effuusioita ja kuulon heikkenemistä, kehitysviivästymiä tai oppimisvaikeuksia. Kuulokojeiden merkitystä kuulon heikkenemisen oireiden lievittämisessä OME:n hoidossa on vielä tutkittava. Ventilaatioputkien asettaminen ja adenoidektomia ovat yleisiä leikkauksia uusiutuvan AOM:n yhteydessä uusiutumisen estämiseksi, mutta niiden tehokkuudesta keskustellaan edelleen. Huolimatta siitä, että OM:n esiintyvyys on vähentynyt viime vuosikymmenen aikana, mikä johtuu tarkkaa diagnoosia ja antibioottien harkittua käyttöä edistävien kliinisten ohjeiden täytäntöönpanosta ja pneumokokkikonjugaattirokotuksista, OM on edelleen johtava syy lääkärin konsultaatioihin, antibioottien määräämiseen ja leikkauksiin korkean tulotason maissa. NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS VOLUME 2 | 2016 | 1 PRIMER © 2 0 1 6 M a c m i l l a n P u b l i s h e r s L i m i t e d , S p r i n g e r N a t u r e n p a r t o . A l l e i s t e t t a v a t t a v a t . 2 | 2016 | VOLUME 2 www.nature.com/nrdp © 2 0 1 6 M a c m i l l a n P u b l i s h e r s L i m i t e d , S p r i n g e r N a t u r e n p a r t o . A l l e i s t e t t a v a t t a v a t . VOLUME 2 | 2016 | 3 © 2 0 1 6 M a c m i l l a n P u b l i s h e r s L i m i t e d , S p r i n g e r N a t u r e n p a r t o . A l l e i s t e t t a v a t t a v a t . VOLUME 2 | 2016 | 5 © 2 0 1 6 M a c m i l l a n P u b l i s h e r s L i m i t e d , S p r i n g e r N a t u r e n p a r t o . A l l e i s t e t t a v a t t a v a t .

**Tulos**

Välikorvatulehdus

**Esimerkki 1.1888**

Taustaa: Pohjois-Nigeriassa vuonna 2010 puhjennut kolera vaikutti yli 40 000 ihmiseen, ja kuolleisuusaste oli ≥ 3,75 %. Arvioimme tapausten hallintaan osallistuneiden terveydenhuollon työntekijöiden hätätilannereaktioita. Menetelmä: Tämä oli poikkileikkaustutkimus, jossa tiedot kerättiin itse täytettävällä kyselylomakkeella. Tietojen syöttö ja analysointi suoritettiin Epi info -ohjelmistolla. Tulokset: Haastateltiin yhteensä 56 terveydenhuollon työntekijää. Keski-ikä oli 31 vuotta (SD ± 8,16 vuotta). Suurin osa (80 %; n = 45) oli 18-39-vuotiaita. Suurin osa heistä oli terveydenhuollon neuvontahenkilöstöä (60 %), ja 3,6 prosenttia (n = 2) oli lääkäreitä. Monilla terveydenhuollon työntekijöillä oli alle kahden vuoden työkokemus (42 %). Lisäksi 82 prosentilla vastaajista oli < 1 viikko koulutusta koleran hätätilanteisiin vastaamiseksi, ja 50 prosenttia terveydenhuoltohenkilöstöstä hoiti > 20 epäiltyä koleratapausta päivässä. Vaikka 78 prosenttia HCW:stä ilmoitti noudattavansa yleisiä varotoimia, 32 prosenttia (n = 18) tunsi HCW:tä, joka sai epidemian aikana koleran oireita, joista suurimman osan uskottiin olevan sairaalassa hankittuja (78 %). Havaitsimme myös, että 77 prosentilla (n = 43) terveydenhuoltohenkilöstöstä ei ollut käytettävissään tarvittavia hätätoimintatarvikkeita. Päätelmät: Raportoitiin riittämättömästä koulutuksesta, pätevien terveydenhuoltohenkilöstön työntekijöiden puutteesta ja hätäapupakkausten rajallisesta saatavuudesta. Siksi hallituksen ja sidosryhmien olisi puututtava havaittuihin puutteisiin, jotta tulevia epidemioita voitaisiin valvoa ja ehkäistä asianmukaisesti.

**Tulos**

Arvio vuoden 2010 koleraepidemian puhkeamiseen Pohjois-Nigeriassa osallistuneiden terveydenhuollon työntekijöiden hätäaputoimista Koleraepidemian puhkeamisen hätäaputoimet Nigeriassa.

**Esimerkki 1.1889**

Steroidien aiheuttama reisiluunpään osteonekroosi (SONFH) on vammauttava, aseptinen ja iskeeminen sairaus, joka kehittyy steroidihoidon jälkeen. SONFH:n patogeneesi on epäselvä, joten taudin varhainen diagnoosi ja hoito on vielä vahvistamatta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tunnistaa SONFH:n mahdollisia biomarkkereita. SONFH-potilaiden ja terveiden vapaaehtoisten seerumin proteiinien erilainen ilmentyminen analysoitiin proteomiikan menetelmällä. Proteiininäytteet leimattiin ja niille tehtiin isoelektrinen fokusointi ja kaksiulotteinen geelielektroforeesi. Tuloksena saadut proteiinipisteet sovitettiin yhteen ja kvantifioitiin kuvantamisanalyysijärjestelmällä. Eri tavoin ekspressoituneille proteiinipisteille tehtiin geelissä trypsiinin sulatus, jota seurasi matriisiavusteinen laserdesorptio-ionisaatio-ionisaatio-aikamassaspektrometria (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry). SONFH-potilaiden seerumissa havaittiin merkittävästi alhaisempia komplementtikomponentin 3 (C3), C4:n, inter-α-trypsiinin estäjän raskaan ketjun H4 ja α-2-macroglobuliinin pitoisuuksia. Näiden proteiinien on raportoitu osallistuvan aktiivisesti verisuonensisäiseen hyytymiseen, apoptoosiin ja reaktiivisten happilajien epätasapainoon, mikä osoittaa, että SONFH:ssa esiintyy useita patologisia reaktioita ja että nämä proteiinit voivat toimia mahdollisina biomarkkereina SONFH:n diagnosoinnissa.

**Tulos**

Vertaileva seerumin proteomi-ekspressio steroidien aiheuttamassa reisiluun pään osteonekroosissa aikuisilla.

**Esimerkki 1.1890**

Viruksen replikaatioon tarvittavien isäntäsolutekijöiden terapeuttinen kohdentaminen patogeenin komponenttien sijasta avaa uusia mahdollisuuksia virusinfektioiden torjuntaan. Tämän lähestymistavan odotettuja etuja ovat muun muassa viruksen vastustuskyvyn kehittymisen estäminen ja patogeenin kohdevalikoiman laajentaminen. Myxovirukset liittyvät pääasiassa akuutteihin tauteihin, ja siksi ne ovat erityisen houkuttelevia tämän lähestymistavan kannalta, koska hoitoaika voidaan pitää lyhyenä. Inhibiittorikandidaattien tunnistamiseksi olemme analysoineet laajamittaisesta korkean läpimenon seulonnasta esiin tulleita osumayhdisteitä niiden kyvyn vuoksi estää sekä ortomyxovirus- että paramyxovirusperheiden jäsenten replikaatiota. Tämä on tuottanut yhdisteryhmän, jolla on laaja viruslääkkeiden vastainen aktiivisuus, mukaan lukien voimakas esto eri influenssavirus- ja paramyxoviruskannoille. Hit-to-lead-kemian jälkeen estävät pitoisuudet ovat nanomolaarisella alueella kuolemattomien solulinjojen ja ihmisen PBMC:n yhteydessä. Yhdiste osoittaa suurta metabolista stabiilisuutta, kun se altistetaan ihmisen S-9-hepatosyyttien alisolufraktioille. Antiviraalinen aktiivisuus on isäntäsolulajispesifistä ja voimakkainta korkeamman nisäkäsperäisissä soluissa, mikä tukee isäntäsolukohdetta. Vaikka yhdiste aiheuttaa tilapäisen solusyklin pysähtymisen, isännän mRNA:n ja proteiinien biosynteesi ei vaikuta juurikaan ja käsitellyt solut säilyttävät täyden metabolisen aktiivisuuden. Viruksen replikaatio estyy sisäänpääsyn jälkeisessä vaiheessa ja muistuttaa viruksen RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) aktiivisuuden tunnetun inhibiittorin inhibitioprofiilia. RdRp-aktiivisuuden suora arviointi reagenssin läsnä ollessa paljastaa voimakkaan eston sekä virusinfektion yhteydessä että reportteripohjaisissa minireplikonimäärityksissä. Kaiken kaikkiaan olemme tunnistaneet yhdisteryhmän, jolla on laaja virusperäinen kohdevalikoima ja joka estää viruksen RdRp-aktiivisuudelle välttämättömiä isäntätekijöitä. Viruksen sopeutumisyritykset eivät aiheuttaneet resistenssiä pitkäaikaisen altistumisen jälkeen, toisin kuin nopea sopeutuminen patogeenin ohjaamaan RdRp-aktiivisuuden estäjään.

**Tulos**

Myxoviruksen RNA-riippuvaisten RNA-polymeraasien voimakkaat isäntä-ohjatut pienimolekyyliset inhibiittorit

**Esimerkki 1.1891**

Panethin solut ovat useiden nisäkkäiden, myös alpakoiden, suoliston synnynnäisen immuunijärjestelmän erittäviä epiteelisoluja. Jälkimmäisistä tiedetään vain vähän, joten tässä tutkimuksessa kuvattiin Panethin solujen morfologiaa ja histokemiallisia ominaisuuksia terveillä sikiöillä sekä nuorilla ja aikuisilla alpakoilla. Tätä tarkoitusta varten otettiin näytteitä pohjukaissuolesta, pohjukaissuolesta ja paksusuolen suolesta kuudelta sikiöltä eri tiineyspäivinä (221-330 päivän välillä), 66 jälkeläiseltä (0-45 päivän ikäiseltä) ja viideltä aikuiselta alpakalta (>2-vuotias). Näytteet kiinnitettiin 10-prosenttiseen puskuroituun formaliiniin ja käsiteltiin histologista ja morfometristä analyysia varten käyttäen HE- ja Masson Trichomicis -tekniikkaa. Panethin solujen tunnistamiseen käytettiin immunohistokemiaa käyttämällä anti-lyserolivasta-ainetta. Lisäksi arvioitiin Panethin solujen granuloiden lektiini-histokemiallinen sitoutumiskuvio. Lysotsyymi havaittiin immunohistokemiallisesti Panethin solujen rakeissa 283. raskauspäivästä alkaen kaikissa tutkittujen sikiöiden ohutsuolen leikkeissä. Vastasyntyneillä alpakoilla Panethin soluja löytyi aluksi pohjukaissuolesta, mutta seuraavina päivinä (18.-21. päivä syntymän jälkeen) niitä löytyi myös ileumista. Niiden koko kasvoi vähitellen syntymän jälkeen, mutta sen jälkeen ei havaittu merkittäviä eroja. Aikuisilla alpakoilla niiden määrä oli pienempi kuin jälkeläisillä. Ehdotamme, että Panethin solut erilaistuvat varhain alpakoiden ohutsuolessa, ja niiden lukumäärän lisääntyminen kahden ensimmäisen elinviikon aikana tukee vahvasti niiden mahdollista osallistumista suoliston puolustustoimintoihin imetysvaiheessa esiintyviä suolistosairauksia vastaan.

**Tulos**

Alpakoiden (Vicugna pacos, Mammalia, Camelidae) paneth-solujen karakterisointi.

**Esimerkki 1.1892**

Ebolavirukset ovat segmentoimattomia, negatiivisen sensorisen RNA:n viruksia (NNSV:t), jotka kuuluvat järjestykseen 19 Mononegavirales ja joilla on monitoiminen virion proteiini 35 (VP35), joka on virulenssin ja patogeneesin 20 tärkein tekijä, joka on välttämätön viruksen replikaatiolle ja isännän synnynnäisen immuunijärjestelmän 21 kiertämiselle. VP35 vastaa toiminnallisesti muiden mononegavirusten, kuten rabdovirusten ja paramyxovirusten 22 fosfoproteiinia (P). P-proteiinin fosforylaatiota pidetään yleisesti 23 toiminnallisesti tärkeänä, mutta fosforylaation säätelytehtävää tai -tehtäviä VP35:n 24 toiminnassa ei ole vielä tutkittu. Tässä tutkimuksessa tunnistimme erittäin konservoituneen Ser129-jäännöksen lähellä 25 homo-oligomerisaatiokierteen motiivia, joka on olennainen VP35:n toiminnalle. Affiniteettipuhdistus 26 MS, jota seurasi posttranslationaalisen modifikaation (PTM) analyysi, ennusti 27 Ser129:n fosforylaatiota. Yhteisimmunoprecipitaatio-, ristisidos- ja biokemialliset karakterisointitutkimukset 28 osoittivat, että VP35-S129A:n kyky oligomerisoitua oli hieman heikentynyt. Toiminnallinen analyysi 29 osoitti, että Ebola-viruksen (EBOV) VP35:n Ser-Ala-substituutio ei vaikuttanut IFN:ää estävään 30 aktiivisuuteen, mutta lähes poisti EBOV:n minigenomiaktiivisuuden. Koimmunoprecipitaatiotutkimukset 31 osoittivat, että VP35-S129A:n ja viruspolymeraasin 32 aminopäätteen välinen vuorovaikutus oli hävinnyt, mutta ei viruksen nukleoproteiinin (NP) tai VP35-WT:n välillä. Kaiken kaikkiaan havaintomme 33 osoittavat, että fosforylaatio moduloi VP35:n toimintaa, mikä tukee VP35:n asemaa NNSV:n P 34 -proteiinina ja tarjoaa mahdollisesti arvokkaan terapeuttisen kohteen. 35 Merkitys 36 Ebolavirus (EBOV) voi aiheuttaa vakavia tauteja ihmisille. Vuosina 2013-2016 Länsi-Afrikassa 37 esiintynyt epidemia ja kaksi viimeaikaista taudinpurkausta Kongon demokraattisessa tasavallassa korostavat 38 kiireellistä tarvetta tehokkaisiin vastatoimenpiteisiin, jotka ovat edelleen puutteellisia. Paremman ymmärryksen saaminen 39 EBOV:n biologiasta ja monikäyttöisten virusproteiinien muokkaamisesta on ehdottoman välttämätöntä, jotta voidaan 40 kehittää parempia terapeuttisia lääkkeitä. Esitämme tässä todisteita siitä, että virion proteiini 35 41 (VP35) toimintaa moduloidaan fosforyloimalla Ser129, joka on konservoitu jäännös muiden 42 ebolaviruslajien keskuudessa. Nämä havainnot valaisevat EBOV:n biologiaa ja tarjoavat mahdollisen kohteen 43 laajavaikutteisille ebolaviruslääkkeille. 44 45 46 47 48 49

**Tulos**

Ebolaviruksen VP35 Ser129-mutaatio irrottaa interferoniantagonistin ja replikaation toiminnot toisistaan

**Esimerkki 1.1893**

Perinteiset rokotteet, kuten inaktivoidut tai elävät heikennetyt rokotteet, ovat vähitellen antamassa tilaa biokemiallisesti määritellyille rokotteille, jotka perustuvat useimmiten rekombinanttiantigeeniin, jolla tiedetään olevan neutralisoivia epitooppeja. Tällaiset rokotteet voivat parantaa nopeutta, turvallisuutta ja valmistusprosessia, mutta niiden korkean puhdistusasteen väistämätön seuraus on, että immunogeenisuus vähenee, koska monimutkaisemmissa valmisteissa esiintyvät synnynnäiset laukaisumolekyylit puuttuvat. Rekombinanttirokotteiden kohdentaminen antigeenin esitteleviin soluihin (APC), kuten dendriittisoluihin, voi kuitenkin parantaa immunogeenisuutta varmistamalla, että antigeenin käsittely on mahdollisimman tehokasta. Immuunikompleksit, yksi monista APC-kohdistamisen reiteistä, jäljitellään rekombinanttisella lähestymistavalla, kiteytyvillä fragmentti (Fc) -fuusio proteiineilla, joissa kohde-immunogeeni on yhdistetty suoraan vasta-aineen efektidomeeniin, joka kykenee vuorovaikutukseen APC:n solupinnalla olevien reseptoreiden, FcR:n, kanssa. Useita virusten Fc-fuusioproteiineja on ekspressoitu hyönteissoluissa bakulovirus-ekspressiojärjestelmän avulla, ja niiden on osoitettu olevan tehokkaasti tuotettavissa ja puhdistettavissa. Niiden käyttö immunisointiin muiden kuin Fc-merkittyjen vastaavien proteiinien rinnalla osoittaa, että ne ovat voimakkaasti immunogeenisia ilman lisättyä adjuvanttia ja että immuunistimulaatio on seurausta Fc-FcR-vuorovaikutuksesta.

**Tulos**

Ihmisen Fc-domeenilla merkityt viruksen glykoproteiinit toisen sukupolven rokotekandidaatteina

**Esimerkki 1.1894**

Virusperäiset zoonoosit ovat kautta historian olleet merkittävä kansanterveysongelma, joka on vaikuttanut kaikkiin maanosiin. Lisäksi monet virusperäiset zoonoosit ovat ilmaantuneet tai ilmaantuneet uudelleen viime vuosina, mikä korostaa näiden tautien merkitystä. Uusiin viruksen aiheuttamiin zoonooseihin kuuluu valtava määrä erilaisia viruksia ja monia erilaisia tartuntatapoja. Erilaisten zoonoosien epidemiologiaan vaikuttavat monet tekijät, kuten ekologiset muutokset, muutokset maataloudessa ja elintarviketuotannossa, taudinaiheuttajien liikkuminen muun muassa matkustamisen ja kaupan välityksellä, ihmisten käyttäytyminen ja demografiset tekijät sekä mikrobien muutokset ja sopeutuminen. Uusien virusperäisten zoonoosien kustannustehokas ehkäisy ja valvonta edellyttävät monitieteistä ja kokonaisvaltaista lähestymistapaa sekä kansainvälistä yhteistyötä. Seuranta, laboratoriovalmiudet, tutkimus, koulutus ja koulutus sekä tiedotus ja viestintä ovat keskeisiä tekijöitä.

**Tulos**

Zoonoosit ihmisen virustautien synnyssä

**Esimerkki 1.1895**

Spike (S)-proteiini on koronavirusten, kuten sikojen tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV), keskeinen rakenneproteiini. S-proteiini on tyypin I kalvoglykoproteiini, joka sijaitsee viruksen kuoressa ja joka välittää virushiukkasten sitoutumista tiettyihin solureseptoreihin ja siten tiettyihin solutyyppeihin. Se on myös tärkeä immuunipuolustuksen kohde isännälle viruksen neutraloinnissa. S-proteiinissa on määritelty neljä antigeenistä kohdetta A, B, C ja D, jotka sijaitsevat lähellä N-terminaalista domeenia. Näistä antigeenisiä kohtia A ja vähemmässä määrin D koodaava alue, joka tässä määritellään S-AD:ksi, on kriittisin isännän neutraloivien vasta-aineiden synnyttämisessä. Monistimme, kloonasimme ja ekspressoimme TGEV:stä peräisin olevan S-AD-fragmentin entsymaattisesti prokaryoottisessa pET-30a-ekspressiovektorissa. Proteiinin maksimaalinen ilmentyminen saavutettiin 30 °C:ssa 5 tunnin ajan induktion jälkeen. Kanin polyklonaalinen antiseerumi tuotettiin käyttämällä rekombinantti S-AD-proteiinia (rS-AD). Toisin kuin aiemmissa tutkimuksissa, joissa ei havaittu aktiivisuutta bakteerien tuottaman S-proteiinin kanssa, tulokset osoittivat, että polyklonaalinen seerumi tunnisti TGEV-infektoituneet solut ja vähensi infektiota 100 prosentilla. Lisäksi typistetty rS-AD-peptidi pystyi sitoutumaan kilpailevasti sian kiveksistä peräisin olevien solujen pintaan ja estämään virusinfektion kokonaan.

**Tulos**

Tarttuvan gastroenteriittiviruksen piikkiproteiinin antigeenisten alueiden A ja D ilmentyminen bakteereissa ja niiden virusinfektiota estävien vaikutusten arviointi.

**Esimerkki 1.1896**

Sekvenssitietojen käyttäminen populaatiodynamiikan päättelyyn on yhä tärkeämmässä asemassa taudinpurkausten analysoinnissa. Yleisimpiä käytössä olevia menetelmiä, jotka perustuvat koalesenssi-inferenssiin, on käytetty laajalti, mutta niitä ei ole testattu laajasti simuloitujen epidemioiden avulla. Tässä testataan simuloidun datan avulla sekä parametristen että ei-parametristen menetelmien kykyä päätellä tehollista populaatiokokoa (jotka on koodattu suositussa BEAST-paketissa) ja rekonstruoida epidemian dynamiikkaa. Tarkastelemme erilaisia simulaatioita, joissa keskitytään pandemialle uskottavina pidettyihin skenaarioihin, mutta johtopäätöksemme ovat yleisiä kaikille eksponentiaalisesti kasvaville epidemioille. Korostamme ei-parametrisen efektiivisen populaatiokoon estimoinnin systemaattisia vääristymiä. Merkittävin tällainen harha johtaa väärään päätelmään epidemian leviämisen hidastumisesta lähimenneisyydessä, vaikka todellinen epidemia kasvaisi eksponentiaalisesti. Ehdotamme joitakin näytteenottostrategioita, jotka voivat vähentää (mutta eivät poistaa) joitakin harhoja. Parametriset menetelmät voivat korjata näitä harhoja, jos tartunnan saaneen populaation koko on suuri. Tutkimme myös sitä, miten jotkut huonot otantastrategiat (esim. epidemiologisesti toisiinsa liittyvien tapausten klusterien yliedustus) voisivat lisätä harhaa hallitsemattomasti ja dramaattisesti. Lopuksi esitämme yksinkertaisen diagnostisen indikaattorin, joka perustuu koalenssitiheyteen ja jota voidaan helposti soveltaa rekonstruoituihin fylogenioihin ja joka tunnistaa ajanjaksot, joiden osalta tehokkaat populaatiokoko-estimaatit ovat vähemmän todennäköisesti vääristyneitä. Havainnollistamme tätä sovelluksella vuoden 2009 H1N1-pandemiaan. Pandemian kasvunopeudet sekvensseistä E. de Silva et al. 1799 Pandemian kasvunopeudet sekvensseistä E. de Silva et al. 1807

**Tulos**

Pandemian kasvunopeuden päätteleminen sekvenssitiedoista

**Esimerkki 1.1897**

Testataksemme artikkelissamme esiteltyä menetelmää suoritimme erilaisia sekvenssien klusterointeja käyttäen erilaisia tietokokonaisuuksia, joita on aiemmin testattu kirjallisuudessa (Hoang et al., 2015) . Näihin kuuluu viisi genomitietoaineistoa, eli nisäkkäiden mitokondrio, influenssa A -virus, ihmisen rinovirus, koronavirus ja bakteerit. Klusterointitulokset on esitetty alla. Nisäkkäiden 31 mitokondriogenomin (tietokokonaisuus A) tapauksessa K7-klusterointi johti nisäkäsperheiden luokitteluun C1 Ursidae, C2 Bovidae ja Cetacean, C3 Cercopithecidae, C4 Hominidae, C6 Canidae ja C7 Felidae. Klusteri 5 sisältää Rodentia- ja Lagomorpha-suvun sekä Erinaceidae-ulkoisryhmän. Tämä on seurausta lihansyöjien varhaisesta eroavaisuudesta, joka hajottaa ne kolmeen tiiviiseen perheeseen, jolloin kolmelle kaukaisimmalle ryhmälle jää yksi klusteri.

**Tulos**

Supplementary file of Mendizabal-Ruiz, et al. Genetic Signal Processing for DNA Sequence Clustering (Geneettinen signaalinkäsittely DNA-jaksojen klusterointia varten).

**Esimerkki 1.1898**

Uusi tauti, vakava epätyypillinen hengitystieoireyhtymä (SARS), ilmaantui Kiinassa vuoden 2002 lopulla ja kehittyi 2000-luvun ensimmäiseksi epidemiaksi. Taudin aiheutti tuntematon eläinten koronavirus (CoV), joka oli ylittänyt lajirajan ihmisten ja tartunnan saaneiden eläinten läheisen kosketuksen kautta, ja se tunnistettiin SARSin aiheuttajaksi. Tämä uusi CoV tarttui helposti ihmisten välillä ja oli myös patogeenisempi. Tauti levisi lentomatkustamisen ansiosta nopeasti ympäri maailmaa, ja se tartutti 8096 ihmistä ja aiheutti 774 kuolemantapausta 26 maassa viidessä maanosassa. Taudille on ominaista flunssan kaltaiset oireet, kuten korkea kuume, huonovointisuus, yskä, ripuli ja rintakehän röntgenkuvassa näkyvät infiltraatit. Kokonaiskuolleisuus oli noin 10 prosenttia, mutta se vaihteli suuresti iän mukaan; taudin kulku näytti olevan lievempi lasten ikäryhmässä ja johti harvoin kuolemaan, mutta iäkkäiden kuolleisuus oli jopa 50 prosenttia. Terveydenhuoltoviranomaisten toteuttamat aggressiiviset karanteenitoimenpiteet ovat onnistuneet hillitsemään ja lopettamaan taudin leviämisen. Tämän seurauksena SARS-tapauksia ei ole viime aikoina todettu. On kuitenkin mahdollista, että tauti saattaa ilmaantua väestöön erittäin voimakkaasti. Taudin biologian ja patogeneesin ymmärtämisessä, eläinmallien kehittämisessä sekä erilaisten rokotteiden suunnittelussa ja arvioinnissa on edistytty merkittävästi, ja niihin keskitytään tässä luvussa.

**Tulos**

Rakenne, immunopatogeneesi ja rokotteet SARS-koronavirusta vastaan

**Esimerkki 1.1899**

Typpioksidin ( - NO) roolista synnynnäisessä immuniteetissa hengitysteiden koronavirusinfektioita vastaan on vain vähän tietoa. Tutkimme - NO-tasoja Greissin määrityksellä sellaisten sikojen bronkoalveolaarisessa huuhtelussa (BAL), jotka olivat saaneet tartunnan joko sian hengitystiekoronaviruksesta (PRCV) tai sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksesta (PRRSV), joka kuuluu CoV:n tavoin Nidovirales-heimoon. NO:n antiviraalisia vaikutuksia näihin kahteen virukseen testattiin in vitro - järjestelmässä käyttäen - NO:n luovuttajaa, S-nitroso-N-asetyylipenisilliamiinia (SNAP). Havaitsimme PRCV-tartunnan saaneiden sikojen BAL-nesteissä - NO-tasojen suuren nousun, mutta ei PRRSV-tartunnan saaneiden sikojen BAL-nesteissä. PRCV:n aiheuttama keuhkoepiteelisolujen nekroosi oli samanaikainen lisääntyneen - NO:n kanssa. Lisäksi PRRSV-tartunnan saaneiden alveolimakrofagien (AM) soluviljelmän - NO-pitoisuudet eivät eronneet pilkkutartunnan saaneiden AM:ien pitoisuuksista. Antiviraaliset määritykset osoittivat, että - NO esti merkittävästi PRCV:n replikaatiota sikojen kivessoluissa (ST), kun taas PRRSV ei ollut herkkä - NO:lle testattujen olosuhteiden perusteella. Tutkimuksemme viittaa siihen, että toisin kuin PRRSV, joka indusoi apoptoosia AM-soluissa, hengitysteiden CoV:t, kuten PRCV, jotka infektoivat keuhkoepiteelisoluja ja aiheuttavat sytolyysiä, indusoivat - NO-tuotantoa hengitysteissä. Näin ollen - NO:lla voi olla merkitystä synnynnäisessä immuniteetissa hengitysteiden CoV-infektioita vastaan estämällä viruksen replikaatiota.

**Tulos**

Typpioksidi saa aikaan ja estää viruksen replikaatiota sian hengitystiekoronaviruksen mutta ei sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen tartunnan saaneissa sioissa.

**Esimerkki 1.1900**

Haluamme omistaa artikkelin tohtori Linda Brodskylle (1952e2014), joka vietti koko työuransa Buffalon naisten ja lasten sairaalassa työskennellen hengitystiesairauksista kärsivien lasten elämän parantamiseksi. Haluaisimme myös antaa tunnustusta tohtori Brodskyn panokselle nielurisojen koon standardoinnissa hengitystieobstruktiossa. Hengitystievirus Nielurisat Adenoidi Unihäiriöinen hengitys Obstruktiivinen uniapnea Nielurisojen ja adenoidien hypertrofia Hengitystieobstruktio Rekombinantti adenovirus a b s t r a k t Taustaa: Nielurisojen ja adenoidien suurenemisesta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen on yleinen pediatrinen ongelma, joka johtaa unihäiriöihin. Nielurisojen ja adenoidien suhteellisen epänormaalin kasvun syy tunnetaan huonosti. Menetelmät: Akuutisti sairastumattomat lapset, joille oli tehty tonsillektomia ja adenoidektomia (T&A) eri syistä, otettiin prospektiivisesti mukaan tutkimukseen, jonka tarkoituksena oli määrittää oireettomien hengitystievirusinfektioiden esiintymistiheys kussakin imukudoksessa ja suhteuttaa virusten määrä ja tyypit hengitysteiden tukkeutumisen asteeseen. Molekyylitekniikoita käytettiin yhdeksän hengitystieviruksen havaitsemiseen, kun taas Brodskyn pisteytystä ja hengitysteiden prosentuaalisen tukkeutumisen mittauksia käytettiin arvioimaan nielurisojen ja adenoidien aiheuttaman hengitystievaurion astetta. Tulokset: Viruksia havaittiin 70,9 prosentissa nielurisoista ja 94,7 prosentissa adenoideista, p < 0,001. Adenovirus oli yleisin havaittu virus, 71,1 %. Adenoideissa oli keskimäärin 2,4 virusta, kun nielurisoissa viruksia oli 0,92, p < 0,001. Korkeammat Brodsky-pisteet liittyivät vain EBV:hen nielurisoissa, p ¼ 0,03, kun taas suuremmat hengitysteiden tukkeutumisprosentit adenoideissa liittyivät adenovirukseen, EBV:hen, koronavirukseen, parainfluenssavirukseen ja rinovirukseen, p 0,005. Päätelmät: Oireettomat virusinfektiot ovat yleisiä ja suoraan yhteydessä hengitysteiden tukkeutumisasteeseen huomattavasti useammin adenoideissa kuin nielurisoissa.

**Tulos**

Oireettomien hengitystievirusinfektioiden yleisyys lasten nielurisoissa ja adenoideissa ja niiden vaikutus hengitysteiden tukkeutumiseen.

**Esimerkki 1.1901**

Useiden taudinaiheuttajien samanaikaisilla tartunnoilla on merkittäviä vaikutuksia monilla terveyden, epidemiologian ja evoluution osa-alueilla. Sitä, miten immuunivasteen epälineaarinen dynamiikka voidaan purkaa, kun kaksi infektiota tapahtuu samanaikaisesti, ei kuitenkaan ole vielä tutkittu. Käyttämällä hiirillä influenssan ja pneumokokin samanaikaisen infektion aikana esiintyvää immuunivastetta koskevia tietokokonaisuuksia, käytämme tässä topologista data-analyysiä, jolla yksinkertaistetaan ja visualisoidaan suuriulotteisia tietokokonaisuuksia. Tunnistimme tietojen yksinkertaistettujen kompleksien pysyvät muodot kolmessa infektioskenaariossa: yksittäinen virusinfektio, yksittäinen bakteeri-infektio ja samanaikainen infektio. Immuunivasteen havaittiin olevan erilainen kussakin infektioskenaariossa, ja havaitsimme, että yhteisinfektion aikana immuunivasteessa on kolme vaihetta ja kaksi siirtymäkohtaa. Ensimmäisen vaiheen aikana sen dynamiikka periytyy vastauksesta ensisijaiseen (virus)infektioon. Immuunivaste siirtyy varhaisessa vaiheessa (muutama tunti samanaikaisen infektion jälkeen) ja muuttaa sitten vastettaan reagoidakseen sekundaarista (bakteeri)infektiota vastaan. 18-26 tunnin kuluttua samanaikaisesta tartunnasta immuunivasteen luonne muuttuu jälleen, eikä se enää muistuta kumpaakaan yksittäistä tartuntatapausta.

**Tulos**

Topologinen data-analyysi immuunivasteen muodon mallintamiseksi samanaikaisten infektioiden aikana.

**Esimerkki 1.1902**

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi on usein kuolemaan johtava kliininen oireyhtymä, jossa hallitsematon ja tehoton immuunivaste johtaa vakavaan hyperinflammaatioon. Se voi esiintyä joko perinnöllisenä tai sporadisena sairautena ja liittyä moniin eri aiheuttajiin: infektioihin, pahanlaatuisiin kasvaimiin, autoimmuunisairauksiin ja hankittuihin immuunipuutoksiin. Vakituisin yhteys on kuitenkin virusinfektioihin, erityisesti Epstein---Barr--virukseen. Tärkeimmät kliiniset piirteet ovat kuume, maksan toimintahäiriöt, hyytymishäiriöt ja pansytopenia. Varhainen diagnoosi ja hoito ovat tärkeitä kuolleisuuden vähentämiseksi, mutta diagnoosi on vaikeaa oireyhtymän harvinaisuuden ja kliinisten löydösten epäspesifisyyden vuoksi. Hoito olisi suunnattava perussairauden hoitoon ja liioitellun tulehdusreaktion tukahduttamiseen immunosuppressiivisilla aineilla. Resumen La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome clinicopatológico de evolución potencialmente fatal, en el que una respuesta inmune no controlada e ineficaz conduce a hiperinflamación. Puede aparecer como una enfermedad familiar o esporádica, asociado a diferentes factores desencadenantes: infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias adquiridas, pero la asociación más consistente es con infecciones virales, ଝ Please cite this article as: Mostaza-Fernández JL, Guerra Laso J, Carriedo Ule D, Ruiz de Morales JMG. Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapéutico. Rev Clin Esp. 2014;214:320---327.

**Tulos**

Revista Clínica Española Virusinfektioihin liittyvä hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi: Diagnostinen haaste ja terapeuttinen ongelma ଝ

**Esimerkki 1.1903**

Epätyypillinen" keuhkokuume kuvattiin erilliseksi ja lieväksi yhteisperäisen keuhkokuumeen (CAP) muodoksi jo ennen kuin Mycoplasma pneumoniae oli löydetty ja tunnustettu sen aiheuttajaksi. M. pneumoniae havaitaan CAP-potilailla useimmiten kouluikäisillä 5-15-vuotiailla lapsilla, ja määrä vähenee nuoruusiän jälkeen ja vähenee aikuisuudessa. Polymeraasiketjureaktiolla (PCR) tai serologisesti todettujen M. m. p. -tapausten osuus sairaalaan otetuista CAP-tautia sairastavista lapsista on 4-39 prosenttia. Vaikka infektio on yleensä lievä ja itsestään häviävä, kaikenikäisille potilaille voi kehittyä vaikea tai keuhkojen ulkopuolinen sairaus. Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että suuri osa terveistä lapsista kantaa M. pneumoniae -bakteeria ylähengitysteissä ja että nykyisillä diagnostisilla PCR- tai serologisilla menetelmillä ei voida erottaa toisistaan M. pneumoniae -infektiota ja kuljetusta. Lisäksi oireet ja radiologiset piirteet eivät ole spesifisiä M. pneumoniae -infektiolle. Näin ollen potilaita saatetaan tarpeettomasti hoitaa mikrobilääkkeillä M. pneumoniae -tartuntaa vastaan. Makrolidit ovat ensilinjan antibiootteja tähän kokonaisuuteen alle 8-vuotiailla lapsilla. Makrolideja käytetään yleisesti ottaen laajalti maailmanlaajuisesti, mikä on johtanut makrolidiresistentin M. pneumoniae -bakteerin ilmaantumiseen, johon voi liittyä vakavia kliinisiä oireita ja enemmän keuhkojen ulkopuolisia komplikaatioita. Tässä katsauksessa keskitytään M. pneumoniae -infektioiden ominaispiirteisiin lapsilla, ja siinä osoitetaan, että yksinkertaiset kliiniset päätöksentekosäännöt voivat auttaa tunnistamaan lapset, joilla on suuri riski sairastua M. pneumoniaen aiheuttamaan CAP:hen. Tämä voi auttaa lääkäreitä määräämään asianmukaisia ensilinjan antibiootteja, koska nykyiset M. pneumoniae -infektion diagnostiset testit eivät ole luotettavasti ennustavia.

**Tulos**

Mycoplasma pneumoniae -infektio ja sen kuljettaminen lapsilla

**Esimerkki 1.1904**

Taustaa: Infrapunalämpökuvausta (IRT) käytetään kuumeisten matkustajien seulontaan kansainvälisillä lentokentillä, mutta sen herkkyys on heikko. Tässä tutkimuksessa tutkittiin sellaisen yhdistetyn näkyvän ja lämpökuvan käsittelyä koskevan lähestymistavan soveltamista, jossa käytetään IRT:llä varustettua CMOS-kameraa useiden elintoimintojen etätunnistamiseen ja sellaisten potilaiden seulontaan, joilla epäillään olevan tartuntatauteja. Menetelmät: Kuvien hankintaan käytettiin IRT-järjestelmää, joka tuotti näkyviä ja lämpökuvia. Koehenkilöiden hengitysnopeutta mitattiin seuraamalla lämpökuvista nenän alueen lämpötilamuutoksia; kasvojen ihon lämpötiloja mitattiin samanaikaisesti. Kasvojen verenkierto aiheuttaa näkyviin kasvokuviin pieniä värimuutoksia, jotka mahdollistavat sykkeen määrittämisen. Logistinen regressiodiskriminaatiofunktio ennusti infektion todennäköisyyttä 10 s kuluessa mitattujen elintoimintojen perusteella. Kuusitoista influenssan kaltaista sairautta sairastavaa potilasta ja 22 kontrollihenkilöä osallistui kliiniseen testiin Fukushiman klinikalla Japanissa. Tulokset: Elintoimintoihin perustuvan IRT-seulontajärjestelmän herkkyys oli 87,5 % ja negatiivinen ennustearvo 91,7 %; nämä arvot ovat korkeammat kuin perinteisten kuumeeseen perustuvien seulontamenetelmien. Päätelmät: Elintoimintoihin perustuva monitahoinen seulonta havaitsi tehokkaasti potilaat, joilla epäiltiin olevan tartuntatauteja. Se tarjoaa lupaavan vaihtoehdon perinteiselle kuumeeseen perustuvalle seulonnalle.

**Tulos**

Useiden elintoimintojen etätunnistus CMOS-kameralla varustetulla infrapunalämpökuvausjärjestelmällä ja sen kliininen soveltaminen infektiosairauksia epäilevien potilaiden nopeaan seulontaan.

**Esimerkki 1.1905**

Vasta-aineiden muodostuminen interferoni-beetalle (IFN-b), joka on proteiinipohjainen multippeliskleroosin (MS-tauti) tautia muokkaava aine, on ongelma kliinisessä käytännössä. Nämä vasta-aineet voivat neutralisoida proteiinilääkkeen biologiset vaikutukset ja mahdollisesti vähentää sen terapeuttisia vaikutuksia. Korkearesoluutioisen HLA-luokan I ja II tyypityksen avulla tunnistimme kaksi HLA-luokan II alleelia, jotka liittyvät IFN-b-vasta-aineiden kehittymiseen. Kahdessa riippumattomassa jatkuvan ja binäärisen ominaisuuden assosiointitutkimuksessa HLA-DRB1\*0401 ja HLA-DRB1\*0408 (odds ratio: 5,15) - mutta ei muita HLA-alleeleja - olivat vahvasti yhteydessä IFN-b:tä sitovien ja neutraloivien vasta-aineiden kehittymiseen. Liitännäiset HLA-DRB1\*04-alleelit eroavat liitännäisistä HLA-DRB1\*04-alleeleista glysiinin ja valiinin välisen substituution vuoksi HLA-luokan II molekyylin epitooppia sitovan alfa-kierukan 86. kohdassa. HLA-DRB1\*0401:n ja \*0408:n peptidiä sitova motiivi saattaa edistää immunogeenisen peptidin sitoutumista ja esittämistä, mikä saattaa lopulta murtaa T-solujen toleranssin ja helpottaa vasta-aineiden kehittymistä IFN-b:lle. Yhteenvetona voidaan todeta, että tunnistimme geneettisiä tekijöitä, jotka määräävät IFN-b:n, MS-taudin hoitoon tarkoitetun proteiinipohjaisen tautia muokkaavan aineen, immunogeenisuuden.

**Tulos**

ARTIKKELI HLA-DRB1\*0401 ja HLA-DRB1\*0408 ovat vahvasti yhteydessä interferoni-b-hoidon vasta-aineiden kehittymiseen multippeliskleroosissa

**Esimerkki 1.1906**

Virusinfektiot ovat tärkeä ja usein tunnistamaton osa immuunipuutteisten potilaiden tautia. Virusinfektioiden diagnostiikka ja hoito ovat laajentuneet suurelta osin uusien kvantitatiivisten molekyylidiagnostiikkatutkimusten ansiosta. Hyvin tunnettujen patogeenien, kuten herpes simplex -viruksen (HSV), sytomegaloviruksen (CMV) ja hengitystievirusten, rinnalle on tullut uusia patogeenejä, kuten BK-virus, ihmisen herpesvirus-6 (HHV-6) ja ihmisen metapneumovirus, tässä erittäin herkässä potilasryhmässä. Epstein-Barr-viruksen (EBV) ja ihmisen herpesvirus-8:n (HHV-8) roolia lymfoproliferatiivisissa sairauksissa selvitetään edelleen. Näin ollen hematologisia pahanlaatuisia kasvaimia sairastavien potilaiden virusinfektioiden hoito on edelleen kasvava haaste kliinikoille.

**Tulos**

Taudinaiheuttajat 2 luku Virukset

**Esimerkki 1.1907**

Sytomegaloviruksen (CMV) geenitekniikka perustuu tällä hetkellä bakteerin keinotekoisen kromosomin (BAC) tuottamiseen tuomalla bakteerin replikaatioperusta viruksen genomiin käyttämällä in vivo -rekombinaatiota viruksen infektoimissa kudosviljelysoluissa. Tämä prosessi on kuitenkin tehoton, johtaa adaptiivisiin mutaatioihin ja edellyttää viruksen geenien poistamista, jotta vältettäisiin ylisuuret genomit, kun BAC-kasetti lisätään. BAC-tekniikka ei myöskään mahdollista useiden genomilokusten samanaikaista manipulointia, eikä sitä voida käyttää synteettisten genomien rakentamiseen. Näiden rajoitusten voittamiseksi sovelsimme synteettisen biologian välineitä CMV-genomien kloonaamiseen Saccharomyces cerevisiae -bakteerissa. Käyttämällä ihmisen CMV-isolaatin Toledon varhaista läpikäyntiä käytimme ensin transformaatioon liittyvää rekombinaatiota (TAR) kloonataksemme 16 päällekkäistä fragmenttia, jotka kattavat koko Toledon genomin Saccharomyces cerevisiaessa. Sen jälkeen yhdistimme nämä fragmentit TAR:n avulla vaiheittain, kunnes koko genomi oli muodostettu hiivassa. Koska seuraavan sukupolven sekvenssianalyysi osoitti, että matalan läpimenoluvun isolaatti edusti sekoitusta emo- ja fibroblastiin sopeutuneesta genomista, muokkasimme valikoivasti yksittäisiä DNA-fragmentteja fibroblastiin sopeutuneesta Toledosta (Toledo-F) ja käytimme jälleen TAR-kokoonpanoa emo- Toledon (Toledo-P) uudelleenluomiseksi. Linjakkaat, täyspitkät HCMV-genomit transfektoitiin ihmisen fibroblasteihin viruksen talteenottamiseksi. Toisin kuin Toledo-F:llä, Toledo-P:llä oli primaaristen isolaattien ominaisuuksia, mukaan lukien laaja solutrooppisuus in vitro ja kyky luoda latenssi ja reaktivaatio inhimillistetyissä hiirissä. Uusi strategiamme mahdollistaa näin ollen CMV:n genomien de novo -kloonauksen, tehokkaamman genominlaajuisen suunnittelun ja sellaisten virusgenomien tuottamisen, jotka ovat osittain tai kokonaan peräisin synteettisestä DNA:sta.

**Tulos**

Ihmisen primaarisen sytomegalovirus-isolaatin Toledo kloonaus, kokoaminen ja modifiointi hiivapohjaisella transformaatioon liittyvällä rekombinaatiolla.

**Esimerkki 1.1908**

Porsaiden tarttuvassa gastroenteriitissä (TGE), joka muistuttaa läheisesti ihmisen rotaviruksen aiheuttamaa suolistotulehdusta, tutkittiin epiteelin viruksen tunkeutumisen ajoitusta ja laajuutta ohutsuolessa yksittäisen oraalisen virusinjektion jälkeen; nämä havainnot liittyivät mitattuihin muutoksiin limakalvon rakenteessa, kinetiikassa ja erilaistumisessa sekä aiemmin dokumentoituihin ionikuljetuksen poikkeavuuksiin, jotka ilmenivät ripulin aikana. Kuusi ja kaksitoista tuntia inokulaation jälkeen, ennen ripulia, laaja spesifinen virusimmunofluoresenssi ja elektronimikroskopiassa virushiukkasia näkyi villuksissa mutta ei kryptisissä enterosyyteissä jejunumissa, keskisuolesta ja ileumissa. Kun ripuli oli pahimmillaan 24 ja 40 tunnin kuluttua, immunofluoresenssi oli hajanaista; valomikroskopiassa havaittiin kaikissa segmenteissä villuksen tylsistymistä (P < 0,001) ja lisääntynyttä kryptojen syvyyttä (P < 0,001); radioautografisesti leimattujen enterosyyttien migraatio nopeutui ja niiden elinkaari lyheni; ja suonikalvojen soluilta puuttui sakkaraasiaktiivisuus (P < 0,001) ja sakkaraasiaktiivisuus (P < 0,001).

**Tulos**

Limakalvovaurio virusperäisessä suolitulehduksessa Epiteelin vasteen laajuus ja dynamiikka viruksen tunkeutumiseen porsaiden tarttuvassa suolistotulehduksessa.

**Esimerkki 1.1909**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV) aiheutti epätyypillisen keuhkokuumeen puhkeamisen vuonna 2003. SARS-CoV-viruksen genomi koodaa useita proteiineja, joilla ei ole homologiaa muiden koronavirusten proteiinien kanssa, ja useat näistä proteiineista ovat olleet osallisina viruksen aiheuttamissa sytopatioissa. Yksi tällainen proteiini on 3a, joka tunnetaan myös nimillä X1, ORF3 ja U274. 3a:n ilmentymistä havaitaan sekä SARS-CoV-infektoituneissa viljellyissä soluissa että potilailla. Tunnistetuista eri toiminnoista 3a kykenee indusoimaan apoptoosia. Osoitimme aiemmin, että kaspaasireitit osallistuvat 3a:n aiheuttamaan apoptoosiin. Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään 3a:n proteiinidomeenit, jotka ovat välttämättömiä sen pro-apoptoottiselle toiminnalle. Proteiinisekvenssianalyysi paljastaa, että 3a:lla on kolme tärkeintä proteiinisignatuuria, kysteiinirikkaat, Yxx- ja diasidiset domeenit. Osoitimme, että 3a:n proteiineilla, joilla on mutaatioita näissä proteiinidomeeneissa, on heikentynyt pro-apoptoottinen aktiivisuus, mikä osoittaa näiden domeenien merkityksen 3a:n pro-apoptoottisessa toiminnassa. Aiemmin on raportoitu, että 3a:lla on kaliumionikanava-aktiivisuus. Osoitimme lisäksi, että 3a:n kaliumkanava-aktiivisuuden estäminen poisti kaspaasi-riippuvaisen apoptoosin. Tämä raportti on ensimmäinen todiste siitä, että 3a:n ionikanava-aktiivisuutta tarvitaan sen proapoptoottiseen toimintaan. Koska ionikanava-aktiivisuuden on raportoitu säätelevän apoptoosia eri patologisissa tiloissa, ionikanava-aktiivisuuden modulointitapojen löytäminen voi tarjota uuden suunnan SARS-CoV:n aiheuttaman apoptoosin estämiseksi.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen 3a-proteiinin ionikanava-aktiivisuus liittyy sen pro-apoptoottiseen toimintaan.

**Esimerkki 1.1910**

Raseemisten substituoitujen 7-amino-5,7,8,9-tetrahydrobensosyklohepten-6-onin hydrokloridien synteesi optimoitiin toistettavuuden parantamiseksi ja kokonaistuoton lisäämiseksi. Niiden spesifisyyden tutkimiseksi suoritettiin entsyymi-inhibitiomäärityksiä erilaisia proteaaseja vastaan, jotka kattoivat asparagiini-, kysteiini-, metallo- ja seriini-endopeptidaasien edustavia jäseniä ja joihin kuului kahdeksan aminopeptidaasien monometallisen M1-perheen jäsentä sekä kaksi aminopeptidaasien bimetallisten M17- ja M28-perheiden jäsentä. Tämä aminobentsosuberonirunko todellakin osoitti M1-aminopeptidaasien valikoivaa estoa muiden testattujen proteaasiperheiden ulkopuolella; se oli erityisen tehokas nisäkkäiden APN:ää ja sen bakteeri-/parasiittiortologeja EcPepN:ää ja Pf AM1:ää vastaan.

**Tulos**

molekyylit Aminobenzosuberone Scaffold modulaarisena kemiallisena välineenä terapeuttisesti merkityksellisten M1-aminopeptidaasien estämiseksi

**Esimerkki 1.1911**

Tunnettu immunosuppressiivinen lääke syklosporiini A estää erilaisten virusten, myös koronavirusten, replikaatiota sitoutumalla solujen syklofiineihin ja inaktivoimalla siten niiden cis-trans-peptidyyli-prolyyli-isomeraasitoiminnan. Virusten nukleokapsidiproteiinit ovat välttämättömiä genomin kapseloitumiselle ja replikaatiolle. Tässä osoitamme, että HCoV-229E:n N-proteiinin ja syklofiliini A:n, mutta ei syklofiliini B:n, välillä on vuorovaikutus. Syklofiliinin estäjät poistavat tämän vuorovaikutuksen. Infektion jälkeen syklofiliini A pysyy tasaisesti jakautuneena koko soluun, kun taas syklofiliini B keskittyy ER-blebin kaltaisiin rakenteisiin. Osoitamme lisäksi ei-immunosuppressiivisten CsA-johdannaisten Alisporivir, NIM811, yhdiste 3:n estopotentiaalin HCoV-229E-GFP:n ja -Luciferaasin replikaatiolle ihmisen Huh-7.5-hepatoomasoluissa 18 ja 48 tuntia infektion jälkeen EC 50 s:n matalilla mikromolaarisilla arvoilla. Näin ollen ei-immunosuppressiiviset CsA-johdannaiset estävät tehokkaasti HCoV-229E:n replikaatiota, mikä viittaa siihen, että ne ovat mahdollisia ehdokkaita HCoV-infektion hoitoon. CypA:n ja N-proteiinin välisen vuorovaikutuksen katkaiseminen CsA:lla ja sen johdannaisilla viittaa mekanismiin, jolla CypA:n estäjät estävät viruksen replikaatiota.

**Tulos**

Syklosporiini A:n ja ei-immunosuppressiivisten johdannaisten vaikutus solujen syklofiineihin ja viruksen nukleokapsidiproteiiniin ihmisen koronaviruksen 229E replikaation aikana.

**Esimerkki 1.1912**

Verta imeviä hyönteisiä ja arboviruksia koskevassa tutkimuksessa eristettiin virus (YN12243) Culicoides-näytteistä, jotka kerättiin Kiinan Yunnanin maakunnassa sijaitsevalta Kiinan ja Burman rajaseudulta. Virus aiheutti sytopatiaa (CPE) C6/36-soluissa ja passagoitui vakaasti. Polyakryyliamidigeelianalyysi osoitti, että YN12243:n genomi koostui 12:sta kaksisäikeisen RNA:n (dsRNA) segmentistä, joiden jakauma oli 6-6. Koodaavan alueen (1-12 segmenttiä) nukleotidi- ja aminohapposekvenssit olivat 17 803 bp:n ja 5 925 aminohapon pituisia. VP1-proteiinin (RdRp) fylogeneettinen analyysi osoitti, että YN12243 kuului Reoviridae-heimon Seadornavirus-sukuun, ja lisäanalyysi osoitti, että YN12243 kuuluu Banna-viruksen (BAV) genotyyppiin A2. Lisäksi YN12243 sijaitsi samassa evolutiivisessa klusterissa kuin eri hyttyslajeista eristetyt BAV-kannat, mikä viittaa siihen, että Culicoides-lajista eristetyllä BAV-viruksella ei ole lajirajoja. Nämä tulokset osoittavat, että Culicoides voi olla myös BAV:n vektori. Kun otetaan huomioon Culicoidesin hematofagiset tavat naudoilla, hevosilla, peuroilla ja muilla suurilla eläimillä sekä mahdollisuus levittää ja aiheuttaa erilaisia eläinten arbovirustauteja, on tärkeää parantaa tartuntojen havaitsemista ja seurata BAV:n esiintymistä suurissa eläimissä.

**Tulos**

TIETO KINA Culicoides-lajista eristetyn Banna-viruksen (suku Seadornavirus, Reoviridae-heimo) genomin sekvensointi ja fylogeneettinen analyysi.

**Esimerkki 1.1913**

Lepakot ja jyrsijät tunnustetaan yhä useammin uusien zoonoosivirusten reservaareiksi. Useissa tutkimuksissa on tutkittu lepakkoviruksia trooppisilla alueilla, mutta toistaiseksi ei ole tietoja Vietnamin lepakko- ja rottapopulaatioissa esiintyvistä viruksista, joilla on zoonoosipotentiaalia. Tämän tiedon puutteen korjaamiseksi otimme näytteitä kolmelta lepakkotilalta ja kolmelta rotanlihaa myyvältä märältä markkinoilta Mekongin suistoalueella Etelä-Vietamissa. Uloste- ja virtsanäytteistä tutkittiin paramyksovirusten, koronavirusten ja filovirusten RNA:ta. Paramyxoviruksen RNA:ta havaittiin 4:ssä 248:sta (1 %) ja 11:ssä 222:sta (4,9 %) lepakon uloste- ja virtsanäytteestä. Koronaviruksen RNA:ta havaittiin 55:ssä lepakon ulostenäytteessä 248:sta (22 %); filoviruksen RNA:ta ei havaittu yhdessäkään lepakkonäytteessä. Lisäksi koronaviruksen RNA:ta havaittiin 12:ssa rotan ulostenäytteessä 270:stä (4,4 %); kaikki näytteet olivat negatiivisia paramyxoviruksen osalta. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että lepakoiden paramyxovirukset sekä lepakoiden ja rottien koronavirukset olivat sukua maailmanlaajuisesti lepakko- ja jyrsijäpopulaatioissa esiintyville viruksille, mutta se ei osoittanut, että lepakko- ja rottapopulaatioiden väliset virukset olisivat sekoittuneet keskenään Vietnamissa. Tutkimuksemme osoittaa, että paramyxovirusten ja koronavirusten mahdollisesti uudet variantit kiertävät yleisesti lepakko- ja rottapopulaatioissa Vietnamissa. Virusten tarkempi karakterisointi sekä ihmisten ja eläinten lisäseuranta on tarpeen, jotta voidaan arvioida virusten leviämisen todennäköisyyttä ja sitä, aiheuttavatko nämä virukset riskin ihmisten terveydelle. lepakot, koronavirus, paramyxovirus, rotat, Vietnam, zoonoosivirukset \*VIZIONS-konsortioryhmän jäsenet ovat lisäyksessä 1. Tämä on avoin artikkeli Creative Commons Attribution License -lisenssin ehtojen mukaisesti, mikä sallii käytön, jakelun ja jäljentämisen missä tahansa välineessä, edellyttäen, että alkuperäinen teos on asianmukaisesti mainittu.

**Tulos**

Mahdollisesti uuden paramyxoviruksen ja koronaviruksen viruksen RNA:n havaitseminen lepakoista ja rotista Mekongin suistoalueella Etelä-Vietamissa.

**Esimerkki 1.1914**

TaustaaViruksen RNA-patogeenien havaitseminen ja karakterisointi kenttätyönä on haastavaa RNA-molekyylin epävakauden vuoksi. FTA-kortit® ovat osoittautuneet hyödyllisiksi näytteiden säilytyksessä ja sellaisten patogeenien tunnistamisessa, joilla on merkitystä maatalouden, eläinten ja ihmisten terveydelle: optimaalista käsittelyä, prosessointia ja bioturvallisuustoimenpiteitä varten ei kuitenkaan ole vakiintuneita. Tavoite Tämän järjestelmällisen katsauksen tarkoituksena on tehdä yhteenveto FTA-korttien® raportoidusta tehokkuudesta viruksen RNA:n varastoinnissa ja kuljetuksessa sekä niiden käsittelyä ja käyttöä jatkokäsittelyprosesseissa koskevista edellytyksistä. Lopuksi tarkastellaan bioturvallisuustoimenpiteitä, joita tarvitaan tutkijoiden ja kliinisten laboratorioiden työntekijöiden suojelemiseksi. MenetelmätToimme järjestelmällisen katsauksen PRISMA-lausunnon mukaisesti. Teimme hakuja MEDLINE- (PubMed), Scopus- ja Web of Science -tietokannoista hakusanoilla "FTA cards" AND "RNA". Artikkelit seulottiin otsikon ja tiivistelmän perusteella, ja sisäänotto- ja poissulkukriteerien tarkastelun jälkeen poimittiin olennaiset tiedot. Tutkimusten laatu arvioitiin ja todistusaineisto tiivistettiin laadullisesti. TuloksetTietoja haettiin yhteensä 175, ja 11 lisäasiakirjaa löydettiin tarkistamalla kelpoisuusehdot täyttävien artikkeleiden viitteet. Mukaan otettiin yhteensä 47 artikkelia. Eläimistä otettujen näytteiden osuus oli 38,3 prosenttia julkaisuista, joissa tunnistettiin viruksia, jotka aiheuttavat tauteja siipikarjassa, luonnonvaraisissa linnuissa, suideissa tai nautaeläimissä. RNA:n uuttamisessa käytettiin kolmea eri menetelmää. Muita tekijöitä, jotka vaihtelevat eri raporteissa, ovat RNA-amplikonin koko, säilytyslämpötila ja säilytyksen kesto. Vain neljässätoista artikkelissa testattiin viruksen inaktivointia FTA card® -kortilla, ja yhdessä tapauksessa virus säilyi infektiivisenä. JohtopäätösFTA-kortit® voisivat olla sopiva vaihtoehto RNA-virusten säilytykseen ja kuljetukseen kenttätyössä alueilla, joilla asianmukaisia olosuhteita RNA:n säilyttämiselle on vaikea saavuttaa. RNA:n osoittamiseen tästä matriisista on käytetty kolmea eri protokollaa. Kuivattujen veritahrojen muodossa olevia biologisia näytteitä olisi pidettävä mahdollisesti tartuntavaarallisina, ellei niitä ole erityisesti käsitelty viruspatogeenien inaktivoimiseksi. teknologia koostuu suodatinpaperista, joka on kyllästetty patentoidulla kemiallisella seoksella, joka sisältää kemiallisia denaturointiaineita ja vapaiden radikaalien kerääjää. Kemiallinen seos lysoi soluja ja organelleja, estää bakteerien liikakasvun ja denaturoi proteiineja. DNA kiinnittyy matriisiin ja pysyy tiukasti sidottuna, kun taas proteiinit ja inhibiittorit pestään. Tämä pitää DNA:n stabiilina pitkäaikaisen säilytyksen aikana huoneenlämmössä (GE Healthcare, 2019).

**Tulos**

Systemaattinen katsaus FTA-kortteihin® viruksen RNA:n säilytysvälineenä kenttätyössä: Ovatko ne turvallisia ja tehokkaita?

**Esimerkki 1.1915**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää yhteisön keuhkokuumeen (CAP) etiologia lisäämällä polymeraasiketjureaktio (PCR) perinteisiin menetelmiin ja kuvata bakteeriperäistä keuhkokuumetta (BP) ja virusperäistä keuhkokuumetta (VP) sairastavien potilaiden kliiniset ja laboratorio-ominaisuudet. Tutkimukseen otettiin mukaan aikuiset, joilla oli CAP ja jotka otettiin hoitoon marraskuun 2009 ja lokakuun 2010 välisenä aikana. Demografiset tiedot, liitännäissairaudet, vakavuus ja kliiniset piirteet kirjattiin. Tavanomaisiin mikrobiologisiin menetelmiin kuuluivat veri- ja ysköstiviljelyt, akuutti- ja toipilasvaiheen serologiset näytteet sekä antigeenin osoittaminen virtsasta. Uusiin menetelmiin kuului multiplex PCR Mycoplasma pneumoniae:n, Legionella pneumophilan, Chlamydophila pneumoniae:n, Bordetella pertussiksen ja 15 hengitystieviruksen varalta. Tutkimukseen osallistui yhteensä 169 potilasta. Perinteisiä menetelmiä käyttäen tunnistimme patogeenin 51 prosentissa tapauksista. PCR:n avulla jopa 70 prosentissa tapauksista saatiin etiologinen diagnoosi. Potilaista 45:llä oli BP (34 %), 22:lla VP (17 %) ja 25:llä (19 %) samanaikainen infektio (BP ja VP). Pneumokokit ja hengitystieinfektiovirus (RSV) olivat yleisimmät tunnistetut taudinaiheuttajat. Prokalsitoniinin (PCT) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) mediaaniarvot olivat merkittävästi korkeammat BP- kuin VP-potilailla. Tärisevä vilunväristys, korkeampi CURB-pistemäärä ja sokki olivat huomattavasti yleisempiä BP:ssä. Virusinfektio todettiin yli kolmasosalla CAP-potilaista. Kliiniset ja laboratorio-ominaisuudet voivat auttaa erottamaan VP:n ja BP:n toisistaan ja ohjata empiiristä hoitoa. A. Sangil : E. Calbo : S. Benet : M. E. Viladot : V. Pascual :

**Tulos**

Aikuisten sairastamien keuhkokuumeiden etiologia H1N1-pandemiavuonna: hengitystievirusten merkitys.

**Esimerkki 1.1916**

Aiemmin kuvatut polyklonaaliset tai monoklonaaliset vasta-aineet (mAb) kanin CD5:tä vastaan, jotka on kasvatettu ekspressoitua rekombinanttiproteiinia tai peptidejä vastaan, tunnistavat CD5:n useimmissa kanin B-soluissa. Alun perin raportoitiin, että mAb KEN-5 tunnistaa kanin CD5:n. KEN-5 sitoutuu kuitenkin lähes yksinomaan T-soluihin ja vain pieneen osaan B-soluista. Näytämme tässä, että entsyymisidonnaisen immunosorbenttimäärityksen (ELISA) avulla KEN-5 sitoutuu rekombinantti kanin CD5:een. Tämä vuorovaikutus estyy osittain polyklonaalisella vuohen anti-CD5-vasta-aineella. Lisäksi immunoprecipitaatioissa biotinyloiduista kanin lymfosyyttien pintaliusaatteista KEN-5:llä tai anti-CD5 mAb:llä eristetään molekyylejä, jotka vaeltavat identtisesti geeleillä ja joilla on sama likimääräinen suhteellinen molekyylimassa, 67 000 M r . Pernasta, kateenkorvasta ja umpilisäkkeestä saatujen yksittäisten solujen virtaussytometrisissä analyyseissä KEN-5 tunnistaa CD5:n kaltaisia molekyylejä pääasiassa T-soluissa ja 3-6 prosentissa IgM+ B-soluista. Pernan ja umpilisäkkeen kudosten immunohistokemiallinen värjäys ja konfokaalinen immunofluoresenssikuvaus vahvistavat ja laajentavat virtaussytometristen analyysien tuloksia. Fluoresenssikolokalisaation kvantitointi osoittaa, että KEN-5:n värjäytyminen kolokalisoituu anti-CD5:n värjäytymisen kanssa pernan kudosleikkeissä olevissa pienissä prosenttimäärissä lymfosyyttejä. Koska CD5:llä on sekä N- että O-sidoksista glykosylaatiota, oletimme, että KEN-5:n erilainen sitoutuminen T- ja B-soluihin voi selittyä T- ja B-soluissa esiintyvän CD5:n erilaisilla glykaanirakenteilla. Tätä hypoteesia tukevat ELISA-tiedot, jotka osoittavat, että deglykosylaatio vähentää KEN-5:n sitoutumista rekombinantti kanin CD5:een. KEN-5:n seulonta 406 glykaanin array-testillä ei tuottanut tulosta. Vaikka emme tunnistaneet voimakkaasti sitoutuvaa glykaanirakennetta, tiedot viittaavat siihen, että glykaanirakenteet voivat vaikuttaa KEN-5:n tunnistamaan epitooppiin. Tämän mAb:n tunnistama epitooppi voi olla joko itse glykaani, tai todennäköisemmin siihen vaikuttaa viereinen glykaanirakenne. Tuloksemme viittaavat siihen, että B- ja T-solujen eri osajoukkojen kehitys, valinta ja toiminta tai niiden ensisijainen eloonjääminen voivat olla suoraan tai epäsuorasti riippuvaisia erilaisista glykaanirakenteista, jotka liittyvät CD5:een tai CD5:n kaltaisiin molekyyleihin, joita ilmentyy T-soluissa verrattuna B-soluihin.

**Tulos**

Kanin CD5-isomuotojen karakterisointi NIH Public Access Author Manuscript (Käsikirjoitus)

**Esimerkki 1.1917**

Vasta-aineet ovat tärkeimmät immuunijärjestelmän vaikuttajat, jotka välittävät suojaa virusinfektion tai rokotuksen jälkeistä uudelleen tartuntaa vastaan. Viime vuosikymmenen aikana on kehitetty vankkoja tekniikoita ihmisen mAb:iden eristämiseen. Aiempaa immuniteettia omaavilta henkilöiltä eristettyjen ihmisen mAbien tutkimisesta on tullut rationaalisen rakennepohjaisen, seuraavan sukupolven rokotekehityksen tukipilari. Antigeeni-vasta-ainekompleksien rakenteen ja niiden antiviraalisen toiminnan yhdistävien yksityiskohtaisten molekulaaristen ja geneettisten tutkimusten paljous on alkanut paljastaa kriittisten vuorovaikutusten yhteisiä periaatteita, joiden pohjalta voimme rakentaa parempia rokotteita ja terapeuttisia vasta-aineita. Tässä katsauksessa esitellään lähestymistapoja ihmisen antiviraalisten mAb:iden eristämiseen ja tutkimiseen ja käsitellään yhteisiä periaatteita, jotka ovat niiden aktiivisuuden perustana. Tässä katsauksessa tarkastellaan myös edistymistä kohti tavoitetta saavuttaa kattava ymmärrys viruksen pintaproteiinien molekyylitunnistuksen kemiallisesta ja fysikaalisesta perustasta, jotta voidaan rakentaa ennustavia molekyylimalleja, joita voidaan käyttää rokotteiden suunnittelussa.

**Tulos**

Cell Host & Microbe Review Principles of Broad and Potent Antiviral Human Antibodies: Insights for Vaccine Design

**Esimerkki 1.1918**

Tapauksen yhteenveto Tässä teoksessa kuvataan Leishmania-lajin tartunnan saaneen 2-vuotiaan kotikissan diagnoosi ja onnistunut hoito, kun hänellä oli kuumetta sekä haavaumia ja nodulaarisia ihovaurioita, kun häntä oli hoidettu pyodermatiitin vuoksi 1 vuoden ajan ilman kliinistä paranemista. Anamneesin selvittämisen jälkeen kissalle tehtiin täydellinen kliininen tutkimus. Verta otettiin hematologisten ja biokemiallisten parametrien määrittämiseksi, kissan leukemiaviruksen (FeLV), kissan immuunikatoviruksen (FIV), kissan koronaviruksen (FCoV) ja Leishmania-amastigoottien osoittamiseksi. Ihokyhmyistä tehtiin myös hienoneulanäytteenotto. Lopullisen diagnoosin jälkeen eläintä hoidettiin ja seurattiin kahden vuoden ajan. Eläimen testit olivat negatiivisia FIV-spesifisten vasta-aineiden, FeLV-antigeenin ja kissojen koronaviruksen RNA:n suhteen. Leishmania-amastigootit ihokyhmyissä vahvistettiin sytologisesti ja molekyylidiagnostiikalla. Hoito aloitettiin allopurinolilla, jonka seurauksena kliininen tila parani hieman. Näin ollen lisättiin N-metyyliglukamiini-antimoniattia, jota annettiin 30 päivän ajan, ja takaraajojen haavaumaiset leesiot sulkeutuivat kokonaan, mikä vaati kirurgista lähestymistapaa. Potilaan tarkka seuranta seuraavien 24 kuukauden aikana osoitti, että yhdistelmähoito oli turvallista ja kliininen paraneminen saavutettiin ilman uusia relapseja tai sivuvaikutuksia. Merkityksellisyys ja uutta tietoa Kun otetaan huomioon kissojen leishmanioositapausten lisääntyvä määrä ja useimpien kirjallisuudessa kuvattujen hoitoprotokollien epäjohdonmukaiset tulokset, uusien lähestymistapojen käyttö on välttämätöntä erityisesti refraktorisissa tapauksissa. Vaikka allopurinolin ja N-metyyliglukamiini-antimonaatin käyttö on kissoilla off-label, tässä tapauksessa yhdistelmähoitoa seurasi laaja analyyttinen seuranta, joka tukee niiden turvallisuutta ja tehokkuutta.

**Tulos**

Kissan leishmanioosin menestyksekäs hoito allopurinolin ja N-metyyliglukamiini-antimoniatin yhdistelmällä.

**Esimerkki 1.1919**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä coronavirus infektioiden torjunta terveydenhuollon laitokset oireiden arviointi Tausta: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) tarttuminen terveydenhuoltohenkilöstöön on suuri huolenaihe. Tässä tutkimuksessa pyrittiin tarkastelemaan MERS:ään liittyviä tapauksia, kuten MERS:n kaltaisten oireiden kehittymistä tai potilaiden altistumista. Menetelmät: Kansalliseen terveyskeskukseen perustettiin MERS-seulontaklinikka (MSC) terveydenhuoltohenkilöstölle MERS-epidemian puhjetessa vuonna 2015. MSC:ssä käyneiden terveydenhuollon ammattilaisten kliinisiä ja laboratoriotietoja tarkasteltiin takautuvasti. Lisäksi näitä tietoja verrattiin taudinpurkauksen jälkeisten kyselytutkimusten ja haastattelujen tuloksiin MERS-oireista ja riskiin liittyvistä tapahtumista. Tulokset: MERS-potilaiden hoitoon osallistuneista 333:sta terveydenhuollon ammattilaisesta 35 (10,5 %) kävi MSC:ssä MERS:n kaltaisten oireiden vuoksi. Kukaan ei saanut MERS-tartuntaa, ja yleisin oire oli kuume (68,6 %), jota seurasi yskä (34,3 %). Kuitenkin 106:lla 285:stä taudinpurkauksen jälkeiseen kyselyyn osallistuneesta oli vähintään yksi MERS:ään liittyvä oire, ja 26 ilmoitti altistuneensa potilaille ilman asianmukaisia henkilökohtaisia suojavarusteita, kun taas vain neljä terveydenhuollon ammattilaista kävi MSC:ssä ilmoittamassa altistumistapahtumista. Päätelmät: Vaikka huomattava määrä HCP:tä koki MERS-potilaiden hoidon aikana MERS:ään liittyviä oireita tai suojautumatonta altistumista, osa heistä ei ryhtynyt asianmukaisiin toimiin. Nämä havainnot viittaavat siihen, että jotta infektioiden torjuntastrategia voitaisiin toteuttaa asianmukaisesti, koulutusta olisi tehostettava, jotta terveydenhuollon henkilöstö voi tunnistaa riskitilanteen tarkasti ja ilmoittaa siitä asianmukaisesti infektioiden torjunnasta vastaavalle henkilölle.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän seulontaklinikka terveydenhuoltohenkilöstölle vuonna 2015 Etelä-Koreassa puhjenneen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän aikana: Yhden keskuksen kokemus

**Esimerkki 1.1920**

Taustaa: Terveydenhuoltoon liittyvät infektiot aiheuttavat maailmanlaajuisesti merkittävää sairastuvuutta ja kuolleisuutta, ja tautipesäkkeet havaitaan usein vasta, kun ne ovat saavuttaneet korkean tason. Terveydenhuollon toimintaympäristöissä kerätään monenlaista tietoa, mutta sitä, missä määrin näitä tietoja käytetään hoitoon liittyvien infektioiden dynamiikan ymmärtämiseen, ei ole mitattu määrällisesti. Tavoite: Tarkastellaan tila- ja aika-analyysien käyttöä hoitoon liittyvien infektioiden leviämisen tunnistamiseksi ja ehkäisemiseksi terveydenhuollon toimintaympäristöissä ja annetaan suosituksia näiden tekniikoiden käytön laajentamiseksi. Menetelmät: Kirjallisuudesta tehtiin järjestelmällinen katsaus, jossa keskityttiin tartuntatautien spatiotemporaaliseen tarkasteluun terveydenhuollon toimintaympäristöissä. Kaksi kirjoittajaa tarkisti itsenäisesti tiivistelmät ja kokotekstiartikkelit sisällyttämisen määrittämiseksi. Tulokset: Kaikkiaan 146 tutkimusta täytti sisäänottokriteerit. Tietojen käytössä oli huomattavaa vaihtelua, ja yllättävän harvat tutkimukset (N ¼ 22) käyttivät spatiotemporaalisia analyysejä laajentaakseen tietämystä hoitoon liittyvien infektioiden leviämisdynamiikasta. Loput 124 tutkimusta olivat kuvailevia. Tilastollisten analyysien käyttö on lisääntynyt hieman viime vuosina. Päätelmät: Tila- ja aikakohtaisten analyysien käyttö on ollut vähäistä terveydenhuollossa, sillä vain 15 prosentissa tutkimuksista on tehty tällaisia analyysejä. Analyyttiset tutkimukset antoivat enemmän tietoa tartuntadynamiikasta ja tehokkaista torjuntatoimenpiteistä kuin tutkimukset, joissa ei ollut tila- ja aika-analyysejä. Tämä osoittaa, että spatiotemporaalisia tekniikoita on tarpeen sisällyttää enemmän hoitoon liittyvien infektioiden tutkimuksiin, sillä jo yksinkertaiset analyysit parantavat merkittävästi ennaltaehkäisyn ymmärtämistä verrattuna pelkkiin kuvaileviin yhteenvetoihin.

**Tulos**

Alueelliset ja ajalliset analyysit tartuntatautien leviämisen tutkimiseksi terveydenhuollon toimintaympäristöissä.

**Esimerkki 1.1921**

Mikrobiviljelmillä ja/tai mikrobien aiheuttamilla sairauksilla on usein ominainen haju. Kaikki mikro-organismit tuottavat haihtuvia orgaanisia yhdisteitä osana normaalia aineenvaihduntaansa. Tuotettujen haihtuvien orgaanisten yhdisteiden tyypit ja luokat ovat moninaiset, mukaan lukien rasvahapot ja niiden johdannaiset (esim. hiilivedyt, alifaattiset alkoholit ja ketonit), aromaattiset yhdisteet, typpeä sisältävät yhdisteet ja haihtuvat rikkiyhdisteet. Ihmiskehossa on monenlaisia ekologisia markkinarakoja, jotka voivat ylläpitää monimikrobista yhteisöä, ja tietyn anatomisen paikan tarkka VOC-profiili riippuu sekä isäntäkomponentin että läsnä olevien mikrobilajien tuottamasta VOC-profiilista. VOC-yhdisteiden havaitseminen kiinnostaa eri tieteenaloja, ja siksi on kehitetty lukuisia analyyttisiä menetelmiä VOC-yhdisteiden tarkkaan karakterisoimiseksi ja mittaamiseksi laboratoriossa, usein potilasnäytteistä. Näiden teknisten edistysaskeleiden avulla on ilmeistä, että VOC-yhdisteet ovat osoitus sekä terveys- että sairaustiloista. Monet näistä tekniikoista rajoittuvat vielä pitkälti tutkimuslaboratorioon, mutta tulevaisuudessa VOC-profilointi vuodeosastolla mahdollistanee mikrobien aiheuttamien sairauksien nopean karakterisoinnin, mikä antaa elintärkeää tietoa terveydenhuollon ammattilaisille.

**Tulos**

KATSAUS Mikrobien haihtuvat yhdisteet terveydentilassa ja sairauksissa

**Esimerkki 1.1922**

Kädellisiä käytetään ihmisen sairauksien mallintamiseen, koska niiden genomi, fysiologia ja immuunijärjestelmä ovat huomattavan samankaltaisia. Viime aikoina kiinnostus tuberkuloosin (tuberkuloosi) mallintamiseen NHP-eläimillä on lisääntynyt. Makakit ovat alttiita Mycobacterium tuberculosis -bakteerin (Mtb) eri kantojen tartunnalle, mikä aiheuttaa tartuntareitistä ja -annoksesta riippuen koko tautitilojen kirjon, mukaan lukien latentti infektio, krooninen etenevä infektio ja akuutti tuberkuloosi. On selvää, että NHP:t ovat erinomainen malli ihmisen tuberkuloosille. Vaikka NHP-mallin alkuperäisenä tarkoituksena oli mahdollistaa rokote- ja lääke-ehdokkaiden prekliininen testaus, sitä käytetään nyt myös patogeneesin ja suojan immunologisten korrelaatioiden tutkimiseen. Tässä katsauksessa käsitellään viimeaikaisia edistysaskeleita tällä alalla. Keskeisiä kysymyksiä, kuten hypoksian vaikutusta Mtb:n biologiaan ja piilevän tuberkuloosin uudelleenaktivoitumisen perusteita, voidaan nyt tutkia tämän mallin avulla.

**Tulos**

Tuberkuloosin kädellisenä esiintyvä malli

**Esimerkki 1.1923**

Poyang-järvi sijaitsee Itä-Aasian lentoreitillä, joka on vesilintujen muuttoväylä ja joka ulottuu myös Guangdongin maakuntaan Kiinassa, joka on erittäin patogeenisen lintuinfluenssan (HPAI) H5N1 epikeskus. Järvi on Kiinan suurin makean veden vesistö ja merkittävä vesilintujen kokoontumispaikka; ympäröivät riisipellot ja siipikarjan laiduntaminen ovat kuitenkin aiheuttaneet päällekkäisyyttä luonnonvaraisten vesilintujen kanssa, mikä on lintuinfluenssan leviämiselle suotuisa tilanne. Raportit HPAI H5N1:n esiintymisestä terveissä luonnonvaraisissa ankoissa Poyang-järvellä ovat herättäneet huolta siitä, että elinvoimaiset vapaana elävät linnut voivat levittää virusta. Luonnonvaraisten sorsien roolia HPAI H5N1 -taudin puhkeamisalueiden yhdistämisessä Aasiassa vaikeuttaa kuitenkin tiedon puute niiden vaellusekologiasta. Vuosina 2007-2008 merkitsimme Poyang-järvellä villianskat satelliittilähettimillä tutkiaksemme kevätmuuton sijaintia ja ajoitusta sekä selvittääksemme mahdollisen ajallisen ja paikallisen yhteyden HPAI H5N1 -taudinpurkauksiin. Lajeihin kuuluivat pohjantikka (Anas penelope), pohjantikka (Anas acuta), K

**Tulos**

Vesilintujen muuttoliike Itä-Aasian lentoreitillä ja alueellinen yhteys HPAI H5N1 -taudinpurkauksiin HHS Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.1924**

- Pidempi aika diagnoosista lopulliseen leikkaukseen (TTDS) liittyy lisääntyneeseen melanoomakohtaiseen kuolleisuuteen; tässä tutkimuksessa mustilla potilailla on pidempi TTDS melanoomassa, kun sosiodemografiset tekijät on otettu huomioon, ja nämä erot säilyvät kunkin vakuutuksen, I-III-vaiheen melanooman ja immunoterapiaan kuluvan ajan osalta. - Kohdennetut toimenpiteet TTDS:n parantamiseksi mustien melanoomapotilaiden kohdalla ovat tärkeitä tulosten parantamiseksi. ABSTRAKTI Taustaa: Pidempi aika diagnoosista lopulliseen leikkaukseen (TTDS) liittyy lisääntyneeseen melanoomakohtaiseen kuolleisuuteen. Vaikka mustilla potilailla on myöhemmässä vaiheessa oleva melanooma ja heidän eloonjäämisensä on huonompi kuin valkoihoisilla potilailla, rodun ja TTDS:n välistä yhteyttä ei tunneta. Tavoite: Tutkia rodullisia eroja melanooman hoitoaikaan kuluvassa ajassa. Menetelmät: Kansallisen syöpätietokannan (2004)(2005)(2006)(2007)(2008)(2009)(2010)(2011)(2012)(2013)(2014)(2015) retrospektiivinen tarkastelu. Monimuuttujaista logistista regressiota käytettiin arvioitaessa rodun yhteyttä TTDS:ään sosiodemografisten/sairauden ominaisuuksien kontrolloimiseksi. Tunnistetuista 233 982 melanoomapotilaasta 1221 (0,52 %) oli mustaihoisia. Mustilla potilailla oli pidempi TTDS vaiheessa I-III melanoomassa (p<0,001) ja aika immunoterapiaan (p=0,01), mutta ei TTDS vaiheessa IV melanoomassa tai aika kemoterapiaan (p>0,05 molemmissa). Kun sosiodemografiset ominaisuudet otetaan huomioon, mustilla potilailla oli yli kaksinkertainen todennäköisyys saada TTDS 41-60 päivän välillä, yli kolminkertainen todennäköisyys saada TTDS 61-90 päivän välillä ja yli viisinkertainen todennäköisyys saada TTDS yli 90 päivän välillä. TTDS-tapauksissa oli edelleen rotueroja kunkin vakuutustyypin sisällä. Medicaid-potilaiden TTDS oli pisin (keskimäärin 60,4 päivää) ja yksityisvakuutettujen TTDS oli lyhin (keskimäärin 44,6 päivää; p<0,001 molemmilla). Päätelmät: Kohdennetut lähestymistavat TTDS:n parantamiseksi mustien potilaiden osalta ovat olennainen tekijä melanooman hoidon tuloksissa esiintyvien rotujen välisten erojen vähentämisessä.

**Tulos**

Journal Pre-proof Rotuun perustuvat erot melanooman hoitoon pääsyn kestossa Rotuun perustuvat erot melanooman hoitoon pääsyn kestossa

**Esimerkki 1.1925**

Vuvuzelat, urheilufanien käyttämät muoviset puhallintorvet, saivat hiljattain kansainvälistä tunnustusta jalkapallon FIFA World Cup -jalkapalloturnauksen aikana Etelä-Afrikassa. Oletimme, että vuvuzelat saattavat helpottaa hengitysteiden aerosolien muodostumista ja leviämistä. Soitinta soitettaessa vapautuvien aerosolien määrän ja koon tutkimiseksi kahdeksaa tervettä vapaaehtoista pyydettiin puhaltamaan vuvuzelaa. Jokaiselta henkilöltä mitattiin hiukkasten pitoisuus ulospuhalletussa ilmassa kuusikanavaisella laserhiukkaslaskurilla, ja puhalluksen kesto ja vuvuzelasta poistuvan ilman nopeus kirjattiin ylös. Vertailun mahdollistamiseksi muihin urheilutapahtumissa tapahtuviin toimintoihin kutakin henkilöä pyydettiin myös huutamaan, ja mittaukset toistettiin samalla, kun käytettiin paperikartiota uloshengitysilman rajoittamiseksi. Kustakin henkilöstä tehtiin kolminkertaiset mittaukset. Keskimääräiset huippuhiukkasmäärät olivat 658610 3 litraa kohti vuvuzelaa käytettäessä ja 3,7610 3 litraa kohti huutaessa, mikä vastaa keskimääräistä log 10 -eroa 2,20 (95 % CI: 2,03,2,36; p,0,001). Suurin osa (,97 %) vuvuzelan tai huudon aiheuttamista hiukkasista oli halkaisijaltaan 0,5-5 mikronia. Vuvuzelan ja huudon keskimääräiset huippuilmavirrat olivat 6,1 ja 1,8 litraa sekunnissa. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että muoviset puhallintorvet (vuvuzelat) pystyvät kuljettamaan ilmakehään erittäin suuria määriä aerosoleja, jotka ovat kooltaan sellaisia, että ne pystyvät tunkeutumaan alempiin keuhkoihin. Jotkin hengitystiepatogeenit leviävät tartunnan saaneiden henkilöiden päästämien saastuneiden aerosolien välityksellä. Tarvitaan lisätutkimuksia sen arvioimiseksi, voiko vuvuzela edistää aerosoleilla tarttuvien tautien leviämistä. Suosittelemme varotoimenpiteenä, että hengitystieinfektioista kärsiviä henkilöitä neuvotaan olemaan puhaltamatta vuvuzelaa suljetuissa tiloissa ja paikoissa, joissa on riski tartuttaa muita.

**Tulos**

Hengitysteiden aerosolien leviäminen Vuvuzelan avulla

**Esimerkki 1.1926**

Taustaa: Uudet terapeuttiset DNA-rokotteet on määriteltävä prekliinisissä tutkimuksissa, jotta niiden pysyvyys, biologinen jakautuminen ja riski integroitumisesta isännän genomiin voidaan selvittää. Kehitimme aiemmin DNA-rokotteen pcDNA-CCOL2A1, joka koodaa kanan tyypin II kollageenia (CCII) nivelreuman (RA) hoitoon. Tässä tutkimuksessa luonnehdimme sen dynaamista profiilia, biodistribuutiota ja genomisen DNA:n integroitumispotentiaalia normaalissa rokotetussa jyrsijässä. Reaaliaikainen kvantitatiivinen PCR-analyysi (RT-qPCR) eläimistä, joille annettiin kerta-annos pcDNA-CCOL2A1:tä (300 μg/kg lihaksensisäisenä injektiona), osoitti, että CCOL2A1:n mRNA-taso veressä saavutti huippunsa 2-6 tunnin välillä rokottamisen jälkeen ja laski sitten nopeasti, eikä sitä enää voitu havaita 1-42. päivän välillä. CCOL2A1-transkripti havaittiin lihaksen injektiokohdassa 3-14 päivänä immunisoinnin jälkeen. Päivästä 14 alkaen transkripti havaittiin sydämessä, maksassa, keuhkoissa ja munuaisissa mutta ei pernassa tai kateenkorvassa, ja se ilmentyi ainoastaan keuhkoissa päivänä 28. CCOL2A1-mRNA:ta ei esiintynyt kiveksissä tai munasarjoissa missään vaiheessa. Noninvasiivinen in vivo -fluoresenssikuvaus osoitti CCII-proteiinin ilmentymisen 2 tunnista 10 päivään ja 2 tunnista 35 päivään sen jälkeen, kun pcDNA-CCOL2A1:tä oli annettu laskimonsisäisesti ja lihaksensisäisesti; proteiini oli hävinnyt 42 päivään mennessä. Tärkeää on, että CCOL2A1 ei integroitunut isännän genomiin. Nämä tulokset osoittavat, että pcDNA-CCOL2A1-rokote poistuu nopeasti lyhyessä ajassa ja on siksi turvallinen, ja sitä on syytä kehittää edelleen terapeuttisena rokotteena RA:n hoitoon.

**Tulos**

Dynaamiset profiilit, biodistribuutio ja integraatioarviointi sen jälkeen, kun uusi terapeuttinen DNA-rokote, joka koodaa kanan tyypin II kollageenia, on annettu lihaksensisäisesti/suonensisäisesti nivelreumaa vastaan rokotetulla normaalilla jyrsijällä.

**Esimerkki 1.1927**

MERS-koronavirusinfektio aiheuttaa tällä hetkellä huomattavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta Saudi-Arabiassa. Sen aiheuttaman taakan ymmärtäminen kehittyvänä tartuntatautina on elintärkeää asianmukaisten torjuntastrategioiden laatimiseksi. Tässä tutkimuksessa MERS-CoV:n aiheuttama taakka arvioitiin 31 kuukauden ajalta 6. kesäkuuta 2012 ja 5. tammikuuta 2015 välisenä aikana. Potilaita oli yhteensä 835; 528 (63,2 %) potilasta oli miehiä, 771 (92,3 %) potilasta oli ≥ 25-vuotiaita ja 210 (25,1 %) potilasta oli terveydenhuollon työntekijöitä. Yhteensä 751 (89,9 %) potilasta tarvitsi sairaalahoitoa. Sairauden puhkeamisen ja sairaalahoidon välisen ajan mediaani oli 2 päivää (interkvartiiliväli 0-5). Sairaalahoidon mediaanipituus oli 14 päivää (IQR, 6-27). Kokonaiskuolleisuusaste oli 43,1 %. Peruslisääntymisluku oli 0,9. Saudi-Arabia, muu kuin terveydenhuollon työntekijä ja ≥65 vuoden ikä olivat merkittävästi yhteydessä korkeampaan kuolleisuuteen. Yhteenvetona voidaan todeta, että MERS-CoV-infektio aiheutti huomattavan terveysrasitteen Saudi-Arabiassa.

**Tulos**

JIPH-1222; Sivumäärä 5

**Esimerkki 1.1928**

Ei ole tutkittu, kuinka yleistä on ennaltaehkäisevän käyttäytymisen ilmoittaminen vastauksena odotettavissa olevaan paikalliseen ihmisestä ihmiseen leviävään H5N1-viruksen taudinpurkaukseen, eikä tällaiseen käyttäytymiseen liittyviä tekijöitä. Satunnainen, anonyymi, poikkileikkauksellinen puhelinkysely, johon osallistui 503 hongkongilaista kiinalaista aikuista. Hongkongin väestö omaksuu todennäköisesti itsesuojakäyttäytymistä (esim. kasvonaamarin käyttäminen julkisissa tiloissa (73,8 %), käsienpesun tiheyden lisääminen (86,7 %)) ja käyttäytymistä, joka suojaa muita (esim. kasvonaamarin käyttäminen influenssan kaltaisen sairauden (ILI, 92,4 %) ilmetessä, lääkärin konsultaatioon hakeutuminen välittömästi (94,2 %), ilmoitusten tekeminen rajan ylittämisestä ILI:n yhteydessä (87,1 %), karanteenikäytäntöjen noudattaminen (88,3 %)). Monimuuttuja-analyysit osoittivat, että tekijät, jotka liittyivät ikään, kokopäivätyöhön, koettuun alttiuteen, ennaltaehkäisevien toimenpiteiden koettuun tehokkuuteen, koettuun korkeampaan kuolleisuuteen verrattuna SARSiin, koettuun suuren paikallisen taudinpurkauksen todennäköisyyteen ja siihen, että oltiin huolissaan siitä, että itse tai perheenjäsenet sairastuvat virukseen, olivat merkitsevästi yhteydessä taipumukseen ryhtyä itsesuojelutoimenpiteisiin. Samanlaiset analyysit osoittivat, että koulutustaso, koettuun tehokkuuteen liittyvät muuttujat, koettu suuri paikallinen taudinpurkaus ja muut vastaavat olivat merkittävästi yhteydessä erilaisiin käyttäytymismalleihin, joilla pyritään suojelemaan muita. Jos H5N1-virus tarttuu ihmisestä ihmiseen, Hongkongin väestö ryhtyy todennäköisesti ennaltaehkäiseviin toimenpiteisiin, jotka voivat auttaa hillitsemään viruksen leviämistä yhteisössä.

**Tulos**

BMC Infectious Diseases Ennakoitu ja nykyinen ennaltaehkäisevä käyttäytyminen vastauksena odotettavissa olevaan ihmisestä ihmiseen leviävään H5N1-epidemiaan Hongkongin kiinalaisessa väestössä.

**Esimerkki 1.1929**

Neospora caninum -bakteerin aiheuttama neosporoosi on tunnettu sairaus eläinlääketieteessä. Tartunnat kantavilla naudoilla johtavat aborttiin transplacentaalisen (emosta sikiöön siirtyvän) tartunnan kautta. Tässä tutkimuksessa N. caninum -profiliini (NcPROF) ilmentyi silkkiäistoukkien toukissa Bombyx mori -nukleopolyhedroviruksen (BmNPV) rekombinanttibacmidilla ja puhdistettiin hemolymfasta. Tutkittiin kolmea NcPROF-konstruktiota: natiivia NcPROF:ää, joka oli fuusioitu N-terminaalisen PA-tagin kanssa (PA-NcPROF), PA-NcPROF:ää, joka oli fuusioitu B. mori -bombyxiinin signaalisekvenssin kanssa (bx-PA-NcPROF), ja bx-PA-NcPROF:ää, johon oli liitetty ylimääräisiä C-terminaalisia transmembraanisia ja sytoplasmisia BmNPV:n GP64-domeeneja (bx-PA-NcPROF-GP64TM). Kaikki rekombinanttiproteiinit havaittiin ekstra- ja intrasellulaarisesti viljellyissä Bm5-soluissa ja silkkiäistoukkien toukissa. bx-PA-NcPROF-GP64TM erittyi osittain epänormaalisti, vaikka sillä on transmembraanidomeeni, ja vain se pelletöityi ultrasentrifugoinnilla, mutta PA-NcPROF ja bx-PA-NcPROF eivät. Lisäksi bx-PA-NcPROF-GP64TM onnistuttiin puhdistamaan silkkiäistoukkien hemolymfasta anti-PA-agaroosihelmillä, kun taas PA-NcPROF ja bx-PA-NcPROF eivät. Puhdistettu bx-PA-NcPROF-GP64TM-proteiini sitoutui reseptoriinsa, hiiren Tollin kaltaiseen reseptoriin 11 (TLR-11), ja muodosti ainutlaatuisia nanohiukkasia. Nämä tulokset viittaavat siihen, että GP64TM:n kanssa fuusioitu profiliini erittyi nanohiukkasena, jolla on sitoutumisaffiniteetti reseptoriinsa, ja tämä nanohiukkasten muodostuminen on edullista N. caninum -rokotteiden kehittämisessä.

**Tulos**

Neospora caninum Profilinin erittyvät nanohiukkaset, jotka on fuusioitu GP64:n transmembraanidomeenin kanssa silkkiäistoukkien hemolymfasta.

**Esimerkki 1.1930**

Ripuli on yksi koirien yleisimmistä sairauksista. Pennuilla ulosteen laadun heikkeneminen liittyy pienempään päivittäiseen painonnousuun ja lisääntyneeseen kuolemanriskiin. Pentujen ripulin ennaltaehkäisy edellyttää kokonaisvaltaista lähestymistapaa, joka käsittää enteropatogeenit, ympäristön ja hoitokäytännöt, erityisesti kun koiria pidetään ryhmissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää suolistopatogeenien esiintyvyys pentujen kasvatuskenneleissä ja tunnistaa ripulin riskitekijät. Tutkimukseen otettiin mukaan kaksisataakuusikymmentäkuusi pentua (5-14 viikon ikäisiä) 29 ranskalaisesta jalostuskennelistä. Kustakin kennelistä kerättiin tietoja ympäristöstä, kennelin hoidosta ja pentujen ominaisuuksista (ikä, sukupuoli ja rotu). Kunkin pennun osalta arvioitiin ulosteen koostumus ja enteropatogeenien (virukset ja loiset) erittyminen ulosteesta. Vähintään yksi enteropatogeeni tunnistettiin 77,1 prosentissa pennuista, ja 24,8 prosentilla pennuista oli epänormaalia ulostetta. Tärkein vieroitusripulin riskitekijä oli koiran parvovirustyypin 2 ulosteeseen erittyvä koiran parvovirus (odds ratio = 5; luottamusväli 95 %: 1,7-14,7). Koiraparvovirus tyypin 2 vastaista kohdennettua terveys- ja lääkinnällistä ennaltaehkäisyä olisi toteutettava vieroitusripulin riskin pienentämiseksi.

**Tulos**

Riskitekijät vieroitusripulin esiintymiseen jalostuskenneleissä pidetyillä pennuilla - NC-SA lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/)

**Esimerkki 1.1931**

Taustaa: ISG15 on ubikvitiinin kaltainen proteiini, jota tyypin I interferonit indusoivat voimakkaasti. Spesifisten ubikitinoivien entsyymien yhteistoiminnan seurauksena ISG15 voi konjugoitua substraatteihinsa. Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että proteiinin ISGylaatiolla on merkitystä virusten ja kasvainten vastaisessa puolustuksessa. Tärkeimmät tulokset: Tunnistimme ISG15:n Vanhan maailman apinoista (OWm) hypertehokkaaksi proteiinien muokkaajaksi. Western blot -analyysi visualisoi OWmISG15:n tehokkaamman konjugaation suhteessa HuISG15:een ihmisen (Hu), apinan ja hiiren (Mo) solulinjoissa. Lisäksi OWmISG15:n substraatit, jotka tunnistettiin tandem-affiniteettipuhdistuksessa ja sitä seuranneessa LC-MS/MS-tunnistuksessa, olivat huomattavasti suuremmat kuin HuISG15:n substraatit. Useita ubikitiinikonjugoivia entsyymejä tunnistettiin uusiksi ISG:n substraateiksi. N89D-mutaation lisääminen HuISG15:een paransi sen ISGylaatiokapasiteettia, ja Q31K/T33A/D133N-mutaatioiden lisääminen tuotti HuISG15-variantin, jonka ISGylaatiotehokkuus oli verrattavissa OWmISG15:een. Homologinen mallinnus ja rakenteellinen superpositio sijoittavat N89:n vuorovaikutusrajapintaan aktivoivan entsyymin kanssa. UbE1L:n jäännösten analyysi tässä rajapinnassa paljasti silmiinpistävän homologian OWmUbE1L:n ja HuUbE1:n, Ubikitiinin aktivoivan entsyymin, välillä. Tämän havainnon mukaisesti havaitsimme, että HuUbE1 aktivoi tehokkaasti AgmISG15:n, mutta ei HuISG15:n tai MoISG15:n, mikä tarjoaa todennäköisen selityksen OWm:n hyperISGylaatiolle. Päätelmät: Tämä tutkimus paljastaa HuISG15:n huonon konjugaatiokompetenssin verrattuna OWmISG15:een ja kartoittaa tehokkaan konjugaation kriittiset determinantit. HyperISGylaatio voi suuresti auttaa ISGylaatiotutkimuksia ja parantaa sen toimintaa interferoniin liittyvien immuunivasteiden positiivisena säätelijänä tai kasvainten vastaisena modulaattorina.

**Tulos**

Vanhan maailman apinan ISG15:n hyperISGylaatio ihmissoluissa

**Esimerkki 1.1932**

Käyttämällä hiirten geneettisen vertailupopulaation Collaborative Crossin (CC) alkavia linjoja tunnistimme aiemmin kvantitatiivisen ominaisuuslokuksen (QTL), joka liittyy alhaiseen SARS-CoV-titteriin. Tässä tutkimuksessa integroimme QTL:ään kuuluvien geenien sekvenssitiedot ja RNA-ekspression ja tunnistimme mucin 4:n (Muc4) erittäin tärkeäksi ehdokkaaksi SARS-CoV-tiitterin kontrolloimiseksi keuhkoissa. Tämän hypoteesin testaamiseksi infektoimme Muc4 -/hiiriä ja havaitsimme, että naaraat, mutta eivät urokset, kehittivät enemmän painonpudotusta ja sairautta SARS-CoV-infektion jälkeen. Naaraspuolisilla Muc4 -/hiirillä oli myös enemmän hengitysvaikeuksia huolimatta keuhkojen vähäisemmästä patologiasta; virustittereissä ei kuitenkaan havaittu muutoksia. Virusperheiden väliset vertailut, tutkimukset chikungunya-viruksella, joka on hyttysten levittämä nivelvirus, viittaavat siihen, että Muc4:n vaikutus viruksen patogeneesiin voi olla laaja-alainen. Vaikka alkuperäistä titteri-QTL:ää ei vahvisteta, tietomme osoittavat Muc4:n roolin SARS-CoV-taudissa ja viruksen patogeneesissä. Kun otetaan huomioon SARS-CoV-2:n hiljattainen ilmaantuminen, tämä työ viittaa siihen, että Muc4:n ilmentymisellä on SARS-CoV-infektion jälkeen suojaava rooli naarashiirissä, joka ei ole säilynyt uroshiirissä. SARS-CoV-2:n puhkeamisen jatkuessa Muc4:n aktiivisuutta muokkaavat tai tehostavat hoidot voivat tarjota keinon hoitoon ja parempiin tuloksiin. Lisäksi työ korostaa isäntätekijöiden, kuten isännän genetiikan ja biologisen sukupuolen, tutkimisen tärkeyttä keskeisinä infektioon ja taudin lopputulokseen vaikuttavina muuttujina.

**Tulos**

Mucin 4 suojaa naarashiiriä koronaviruksen patogeneesiltä.

**Esimerkki 1.1933**

Geneettiset ja ympäristötekijät yhdessä määrittävät alttiuden sairastua MS-tautiin. Viime vuosien aikana on yhteistyössä edistytty merkittävästi MS-tautialttiuden taustalla olevan geneettisen rakenteen määrittelyssä. Muiden autoimmuunisairauksien tapaan HLA-DR- ja HLA-DQ-alleelit HLA-luokan II alueella kromosomissa 6p21 ovat suurimman riskin aiheuttavia geenejä. MHC-luokan I alleeleilla ja muilla kuin MHC-alueilla on havaittu vähemmän voimakkaita alttiusvaikutuksia. Ympäristön riskitekijöiden merkitys ja niiden vuorovaikutus geneettisten alttiusalleleiden kanssa on paljon heikommin määritelty, vaikka infektiot on jo pitkään yhdistetty MS-taudin kehittymiseen. Tämänhetkiset tiedot viittaavat siihen, että infektioiden laukaisevat tekijät ovat todennäköisesti ubikvitaarisia eli hyvin yleisiä väestössä ja että ne edellyttävät suotuisaa geneettistä ominaisuutta, joka altistaa MS-taudin kehittymiselle. Tässä katsausartikkelissa havainnollistamme infektioiden aiheuttamien immunopatologioiden mekanismeja autoimmuunisen keskushermostotulehduksen kokeellisissa eläinmalleissa, keskustelemme haasteista, jotka liittyvät näiden kokeellisten tietojen siirtämiseen ihmisen immunologiseen tutkimukseen, ja tarjoamme tulevaisuuden näkymiä siitä, miten uusia mallijärjestelmiä voitaisiin hyödyntää viruspatogeenien roolin määrittelemiseksi paremmin MS-taudissa.

**Tulos**

Multippeliskleroosin virusperäiset laukaisijat

**Esimerkki 1.1934**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida suositeltujen rokotteiden käyttöä ja tunnistaa rokotteiden käyttöön liittyvät tekijät malesialaisten Hajj- ja Umrah-pyhiinvaeltajien keskuudessa. Poikkileikkaustutkimus malesialaisten Hajj- ja Umrah-pyhiinvaeltajien keskuudessa vuonna 2018. Suositeltujen rokotteiden käyttöä kartoitettiin nimettömällä itse täytettävällä kyselylomakkeella pyhiinvaeltajille, jotka osallistuivat ennen lähtöä pidettävään Hajj/Umrah-opastuskurssiin. Kuvailevia tilastoja käytettiin vastaajien demografisten ominaisuuksien ja rokotteiden käytön selvittämiseen. Rokotteiden käyttöön liittyvien tekijöiden ennustamiseen käytettiin moninkertaista logistista regressiota. Tutkimukseen osallistui yhteensä 1274 pyhiinvaeltajaa, joiden keski-ikä (keskihajonta) oli 42,42 (15,6). Kaikkiaan 833 (65,4 %) osallistujaa oli naisia, ja 232:lla (18,2 %) oli vähintään useampi kuin yksi krooninen sairaus. Influenssa- ja pneumokokkirokotteiden käyttöaste oli 28,6 % (364/1 274) ja 25,4 % (324/1 274). Niistä 527 pyhiinvaeltajasta, joilla oli "suurentunut riski" saada infektioita, 168 (31,9 %) sai influenssarokotteen ja 184 (34,9 %) pneumokokkirokotteen. Sukupuoli, siviilisääty ja ammatti olivat yleisiä ennustetekijöitä, jotka liittyivät rokotteiden ottamiseen. Malesialaisten Hajj- ja Umrah-pyhiinvaeltajien rokottaminen on vähäistä ja vähentynyt edellisvuosista. On tärkeää valistaa pyhiinvaeltajia rokotteiden ottamisesta ja tutkia rokotusten esteet.

**Tulos**

Suositeltujen rokotteiden käyttöönotto ja siihen liittyvät tekijät malesialaisten pyhiinvaeltajien keskuudessa Hajjin ja Umran aikana 2018

**Esimerkki 1.1935**

Kaniinien ja jyrsijöiden silmäsairaudet johtuvat geneettisistä vioista, infektioista, ravitsemuksellisista puutteista, synnynnäisistä epämuodostumista sekä ympäristö- ja hoito-ongelmista. Niiden tutkiminen ja diagnosointi perustuu muiden lemmikkieläinlajien yhteydessä yleisesti käytettyjen diagnostisten lähestymistapojen ja instrumenttien käyttöön. Erityisen tärkeitä näkökohtia ovat joidenkin lajien silmän pieni koko, joka edellyttää suurennoksen käyttöä tarkan arvioinnin tekemiseksi, sekä joidenkin lajien alttius parenteraalisen ja jopa paikallisen antibiootti- ja tulehduskipulääkehoidon komplikaatioille. Copyright 9 1997 by W. B. Saunders Company.

**Tulos**

Kaniinien ja jyrsijöiden silmätautioppi

**Esimerkki 1.1936**

Epitopien löytäminen auttaa SARS-CoV-2 -rokotteen kehittämisessä. SARS-CoV-2:n pintaproteiinin ja sen lähisekvenssien sekvenssit saatiin BLAST-menetelmällä, ja SARS-CoV-2:n koko genomin sekvenssit saatiin GenBankista. NCBI:n referenssisekvenssin perusteella: NC\_045512.2, ennustettiin pintaproteiinin konformaatio- ja lineaariset B-soluepitoopit erikseen eri ennustemenetelmillä. Lisäksi analysoitiin epitooppien säilymistä, mukautuvuutta ja muita evoluutio-ominaisuuksia. Ennustettiin 7 epitooppia, joista 5 oli lineaarisia epitooppeja ja 2 konformatiivisia epitooppeja, joista yksi lineaarinen ja yksi konformatiivinen epitooppi olivat yhteneväisiä. Epitooppi D mutatoitui helposti, mutta muut epitoopit olivat hyvin konservatiivisia, ja epitooppi C oli kaikkein konservatiivisin. On syytä mainita, että kaikki kuusi hallitsevaa epitooppia olivat täysin konservatiivisia lähes 1000 SARS-CoV-2:n genomissa, ja ne ansaitsivat lisätutkimusta. Tulokset helpottaisivat rokotteen kehittämistä, ja niitä voitaisiin soveltaa suoraan tämän taudin hoitoon, mutta niillä voitaisiin myös ehkäistä muiden koronavirustyyppien aiheuttamia mahdollisia uhkia. Tulokset Analysoitiin S/E/M-proteiinin primaarirakenne ja fysikaalis-kemialliset ominaisuudet. Tulokset osoittivat, että S-proteiinin keskimääräinen hydrofiilinen indeksi on -author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Ei uudelleenkäyttöä ilman lupaa. : bioRxiv preprint 0.079( Kuva S1A ). Hydrofiilisyyden perusteella se osoitti myös amfoteerisia ominaisuuksia. N-terminaalissa oli ulkoa sisäänpäin suuntautuva transmembraanikierre 23 jäännöksessä asemasta 1214 th asemaan 1236 th( Kuva S2A ). Proteiinin epävakausindeksi oli 33,01, mikä osoitti, että S-proteiini oli vakaa. E-proteiinin keskimääräinen hydrofiilisyysindeksi on 1,128( kuva S1B ). Se oli hydrofobinen. Ennustettiin sisäpuolinen transmembraanikierre 23 jäännöksessä N-terminaalin 12. kohdasta 34. kohtaan( Kuva S2B ). Proteiinin epävakausindeksi oli 38,68, mikä osoitti, että E-proteiini oli stabiili. M-proteiinin keskimääräinen hydrofiilisyysindeksi on 0,446( kuva S1C ). Hydrofobisuuden perusteella se osoitti myös amfoteerisia ominaisuuksia. N-terminaalissa oli kaksi ulkoa sisäänpäin suuntautuvaa transmembraanikierrettä, joista toinen oli 20 jäännöstä 20. paikasta 39. paikkaan, toinen 23 jäännöstä 78. paikasta 100. paikkaan, ja sisäpuolelta ulospäin suuntautuva transmembraanikierre 20 jäännöstä 51. paikasta 73. paikkaan (kuva S2C). Proteiinin epävakausindeksi oli 39,14, mikä osoitti, että M-proteiini oli stabiili. Optimaalinen malli SARS-CoV-2:n S-proteiinin homologian mallintamiseen oli SARS:n S-proteiini (PDB ID: 6acc.1), jonka sekvenssi-identiteetti oli 76,47 % ja GMQE-pistemäärä 0,73. Rakenteen arvioinnin mukaan Ramachandranin kaavion avulla (kuva 1A) 99,3 % jäännöksistä sijaitsi edullisimmilla alueilla ja sallituilla alueilla, 0,7 % jäännöksistä sijaitsi kielletyillä alueilla, korkean energian alueilla (taulukko 1), mikä johtui mahdollisesti siitä, että proteiinin prosessoinnissa käytettiin jonkin verran energiaa, jotta nämä jäännökset pääsivät korkean energian alueille [5]. Tulos osoitti yleisesti, että rakenne oli luotettava. SARS-CoV-2:n S-proteiinin rakenne( kuva 1B) on trimeeri, joka voidaan jakaa tiukasti kiertyneeseen häntään ja jakautuneeseen päähän. Pää koostuu pääasiassa β-arkista, epäsäännöllisestä käyristymisestä ja kääntymisestä, joka on alttiina viruksen kuorelle ja edistää epitooppien muodostumista. Häntä koostuu pääasiassa useista α-heliksistä, joista osa on upotettu kuoreen, mikä estää epitooppien muodostumista. Optimaalinen malli SARS-CoV-2:n E-proteiinin homologian mallintamiseen oli SARS:n E-proteiini (PDB ID: 5x29.1), jonka sekvenssi-identiteetti oli 91,38 % ja tekijä/kirjoittaja. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n pintaproteiinin B-soluepitooppien ennustaminen ja evoluutio

**Esimerkki 1.1937**

Nautojen hengitystiekoronavirukset (RBCV) ovat osoittautuneet tartunnanaiheuttajiksi, joita eristetään useimmiten akuutteja hengitystiesairauksia sairastavien nautojen hengitystietutkimuksista. RBCV-infektioiden indusoimia infektiivisyyttä neutraloivia (IN) ja hemagglutiniinia inhiboivia (HAI) vasta-aineita seurattiin peräkkäisissä seeruminäytteissä, jotka kerättiin naudoilta luonnollisesti kehittyneen ja kokeellisesti seuratun kuljetuskuumepneumonian (SFP) epitsootian aikana. RBCV:tä nenän kautta erittävien nautojen IN- ja HAI-vasta-aineiden pitoisuudet seerumissa olivat aluksi alhaiset. Seerumin IN-vasta-aineiden lisääntyminen 7. päivän jälkeen johti siihen, että viruksen irtoaminen nenäneritteestä väheni suurimmalla osalla nautaeläimistä 7. ja 14. päivän välillä. Seerumin HAI-vasta-aineiden huomattavaa nousua havaittiin alkuvaiheessa sairastuneilla mutta ei kliinisesti normaaleilla naudoilla, jotka olivat saaneet RBCV-tartunnan. RBCV:n eristyspositiivisilla naudoilla, joille kehittyi kuolemaan johtava SFP, seerumin IN- ja HAI-vasta-aineet olivat vähäisiä taudin kehittymisen aikana. Nautojen, jotka pysyivät negatiivisina RBCV-eristystesteissä, seerumin IN- ja HAI-vasta-aineiden pitoisuudet olivat korkeat ja kasvoivat dramaattisesti seuraavien kahden viikon aikana. Suoja SFP:tä vastaan liittyi ilmeisesti huomattavasti korkeampiin seerumin IN-vasta-ainepitoisuuksiin epitsootian alussa. RBCV:tä neutraloiva aktiivisuus liittyy seerumin immunoglobuliini G:hen (IgG), erityisesti IgG2-alaluokkaan, kun taas RBCV-spesifinen HAI-vasta-aine liittyy sekä seerumin IgG- että IgM-fraktioihin.

**Tulos**

Infektiivisyyttä neutraloivat ja hemagglutiniinia estävät vasta-ainevasteet nautojen hengitystiekoronavirusinfektioihin laivakuumeen aiheuttaman keuhkokuumeen patogeneesissä Ladattu osoitteesta

**Esimerkki 1.1938**

Hiirillä eri tauteja aiheuttavien hiiren hepatiittivirusten antigeenisuhteita tutkittiin kahdella serologisella testillä. Yksittäisillä viruksilla immunisoimalla hiiriä valmistettuja vasta-aineita testattiin niiden kyvyn neutraloida sekä homologinen immunogeeni että muut virukset. Plakkipelkistysneutralisaatiotestissä kunkin antiseerumin todettiin olevan spesifinen immunisoivalle virukselle; ristireaktiivisuus oli kuitenkin huomattavaa, mikä osoitti, että virukset olivat läheistä sukua toisilleen. Kineettisellä neutralisaatiolla kaksi testatuista viruksista, MHV-JtIM ja MHV-2, todettiin antigeenisesti erilaisiksi. MHV-3:n ja MHV-A59:n todettiin olevan antigeenisesti hyvin samankaltaisia mutta erillisiä. Nämä tiedot osoittavat, että kineettinen neutralointi on tarkempi menetelmä hiirten koronavirusten antigeenisuhteiden määrittämiseksi.

**Tulos**

Archives of Virology Murine Coronaviruses Antigenic Relationships of Murine Coronaviruses (Muriinien koronavirusten antigeenisuhteet)

**Esimerkki 1.1939**

Yksi pitkän aikavälin kiinnostuksen kohteistamme on tutkia immunogeenisiä sokereita, jotka ovat tärkeitä "itsensä" ja "ei-itsensä" erottelussa ja isännän immuunivasteissa. Olemme luoneet hiilihydraattimikrosirujen korkean läpimenon alustan näiden tutkimusten helpottamiseksi. Tätä teknologiaa käyttäen on testattu eri rakenteellisia kokoonpanoja sisältäviä hiilihydraattipitoisia makromolekyylejä, kuten polysakkarideja, luonnollisia glykokonjugaatteja sekä lipidi-, polyakryyliamidi- ja proteiinikantajiin yhdistettyjä mono- ja oligosakkarideja, mikroarrayjen rakentamista varten ilman kemiallisia lisämuutoksia. Seuraavassa käsitellään tämän tekniikan käyttöönottoon liittyviä kysymyksiä ja alueita, jotka ovat erittäin lupaavia sen soveltamisen kannalta. Esitämme myös esimerkin, joka havainnollistaa, että hiilihydraattimikrosarja on löytöväline; se on erityisen hyödyllinen immunologisten sokeriosien tunnistamisessa, mukaan lukien syöpäsolujen ja kantasolujen eri tavoin ilmentyvät monimutkaiset hiilihydraatit sekä aiemmin tunnistamattomien mikrobipatogeenien sokerisignatuurit.

**Tulos**

Hiilihydraattimikrosirutekniikka 201 201 Alkaen: Bioarrays: Edited by: Appasani High-Throughput Carbohydrate Microarray Technology (Hiilihydraattimikrosirutekniikka)

**Esimerkki 1.1940**

Kahdessa Hongkongissa tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin, että H1N1-epidemian puhkeamista edeltävän vaiheen aikana 6. toukokuuta ja 6. kesäkuuta 2009 välisenä aikana koettu alttius sairastua tautiin oli kohtalainen (noin 7,5-12,1 prosenttia väestöstä koki olevansa altis) ja H1N1:n koettu vakavuus (yli 15 prosenttia väestöstä uskoi H1N1:n olevan erittäin hengenvaarallinen), minkä lisäksi H1N1:een liittyvä ahdistus oli yhteisössä vähäistä (alle 5 prosenttia oli paniikissa). Väärät käsitykset H1N1:n tartuntatavoista olivat yleisiä. Näissä tutkimuksissa havaittiin, että käsitykset, jotka liittyivät ruumiinvammoihin, tiheän käsienpesun tehokkuuteen, tehokkaiden rokotteiden puuttumiseen, laajamittaisen paikallisen taudinpurkauksen mahdollisuuteen ja influenssa A/H1N1:stä johtuvaan henkiseen ahdistukseen, olivat yhteydessä tiheään käsienpesuun (1,2). Myös toisessa tutkimuksessa, johon sisältyi sarja poikkileikkaustutkimuksia, todettiin, että ahdistus oli yleisesti ottaen vähäistä ja että tietämys tartuntatavoista parani hieman koko epidemian ajan. H1N1-tartunnan koettu alttius ja koettu vakavuus olivat korkealla tasolla alkuvaiheessa, mutta alkoivat laskea pandemiavaiheen alkuvaiheessa ja pysyivät sen jälkeen vakaina. Ennaltaehkäisevä käyttäytyminen, kuten käsienpesu ja kasvosuojien käyttö, ei muuttunut merkittävästi koko epidemian aikana, kun taas välttämiskäyttäytyminen, kuten tungoksessa käymisen välttäminen, väheni vähitellen pandemian edetessä (3). Maailmanlaajuisen H1N1-pandemian alkuvaiheen aikana muissa kansainvälisissä tutkimuksissa raportoitiin, että Yhdysvalloissa oli kohtalaista ahdistusta, Yhdistyneessä kuningaskunnassa (4) ja Intiassa ei ollut ennaltaehkäiseviä toimia, kuten käsienpesun tiheyden muuttamista, eikä myöskään tukea hallituksen lieventämisstrategioille, kuten koulujen sulkemiselle Australiassa (5). Muissa tutkimuksissa havaittiin, että korealaiset opiskelijat ja italialaiset terveydenhuollon työntekijät pesivät kätensä tai käyttivät käsihuuhteenestoainetta useammin kuin ennen pandemian alkua. Seitsemällä kaupunkialueella ja kahdella maaseutualueella asuvan kiinalaisen väestön tietämys lisääntyi, mutta riskin havaitseminen ja ennaltaehkäisevien toimenpiteiden toteuttaminen vähenivät, kun taas yhdysvaltalaisen väestön riskin havaitseminen lisääntyi, mutta ennaltaehkäisevien toimien yleisyys väheni (6). Malesiassa tehdyssä tutkimuksessa kävi myös ilmi, että ennaltaehkäisevät toimenpiteet, pelko ja välttäminen muuttuivat samansuuntaisesti ilmoitettujen kuolemantapausten määrän kehityksen kanssa (7). Menetelmät Tutkimusjoukko koostui Hongkongissa asuvista kiinalaisista aikuisista (18-60-vuotiaista). Seitsemän pitkittäistä puhelinkyselyä tehtiin

**Tulos**

Väestön reaktiot influenssa A(H1N1)pdm09 -epidemian pandemiavaiheessa

**Esimerkki 1.1941**

Hallitusten on kaikkialla maailmassa ryhdyttävä nopeasti toimiin ja tehtävä vaikeita poliittisia päätöksiä COVID-19-pandemian hillitsemiseksi. Koska kuolemantapaukset ovat keskittyneet vanhempiin ikäluokkiin, korostamme demografian tärkeää roolia, erityisesti sitä, miten väestön ikärakenne voi auttaa selittämään kuolemantapausten määrän eroja eri maissa ja miten tartunta etenee. Tarkastelemme ikärakenteen merkitystä tähänastisissa kuolemantapauksissa Italiassa ja Etelä-Koreassa ja havainnollistamme, miten pandemia voisi kehittyä väestöissä, joiden väestömäärä on samankokoinen mutta ikärakenne erilainen, ja osoitamme, että kuolleisuus on huomattavasti suurempi maissa, joissa väestö on vanhempaa kuin nuorempaa. Tämä voimakas vuorovaikutus väestörakenteen ja nykyisen ikäkohtaisen kuolleisuuden välillä COVID-19:n osalta viittaa siihen, että sosiaalisen etäisyyden lisäämisen ja muiden tartunnan hidastamiseen tähtäävien politiikkojen olisi otettava huomioon sekä paikallisen ja kansallisen kontekstin ikärakenne että vanhempien ja nuorempien sukupolvien sosiaaliset yhteydet. Kehotamme myös maita toimittamaan iän ja sukupuolen mukaan eriteltyjä tapaus- ja kuolemantapaustietoja, jotta voidaan parantaa reaaliaikaista kohdennettua ennakointia. Hallitukset pyrkivät nopeasti minimoimaan COVID-19:n leviämisen sosiaalisen etäisyyden ja matkustusrajoitusten avulla, jotta kuolemantapauksia ja terveydenhuoltokapasiteetin ylittymistä voitaisiin vähentää. On käymässä selväksi, että pandemian eteneminen ja vaikutukset voivat olla vahvasti yhteydessä väestön demografiseen koostumukseen, erityisesti väestön ikärakenteeseen. Väestöntutkimus voi tarjota uusia tietoja siitä, miten pandemia voi kehittyä ja millaisia toimenpiteitä sen hidastamiseksi tarvitaan. Tällä hetkellä COVID-19-kuolleisuusriski keskittyy voimakkaasti vanhempiin ikäryhmiin, erityisesti yli 80-vuotiaisiin. Kiinassa CFR-arviot vaihtelevat 0,4 prosentista (40-49-vuotiaat) 14,8 prosenttiin (yli 80-vuotiaat)(1). Tämä vastaa Italiasta maaliskuun 16. päivänä saatuja tietoja, joiden mukaan 70-79-vuotiaiden CFR on 11,8 prosenttia, 80-89-vuotiaiden 18,8 prosenttia ja yli 90-vuotiaiden 21,6 prosenttia. Tähän mennessä Italiassa vain 1,5 prosenttia kuolemantapauksista on tapahtunut alle 60-vuotiaiden keskuudessa(2). Kun testaus yleistyy, nämä kuolleisuusluvut voivat laskea todellisen nimittäjän lisääntymisen vuoksi. Kuitenkin Etelä-Koreassa, jossa testausta on laajennettu ja jossa terveydenhuoltojärjestelmä ei ole ylikuormittunut, yli 80-vuotiaiden nykyinen CFR on edelleen hälyttävä 9,26 prosenttia. (7) Ikärakenteen merkitys Väestön ikärakenne saattaa selittää kuolemantapausten huomattavan vaihtelun eri maissa ja sen, miksi Italian kaltaiset maat ovat erityisen alttiita. Kriittisten ja kuolemaan johtaneiden COVID-19-tapausten tulva Italiassa oli odottamaton, kun otetaan huomioon tartunta-alueen terveys ja vauraus. Italia on yksi maailman vanhimmista maista, sillä 23,3 prosenttia sen väestöstä on yli 65-vuotiaita, kun Kiinassa vastaava luku on 12 prosenttia (3). Italia on myös maa, jolle on ominaista laajat sukupolvien väliset yhteydet, joita tukee aikuisten lasten ja heidän vanhempiensa suuri asumisväljyys (4). Vaikka sukupolvien väliset perheet eivät asuisikaan yhdessä, muualla kuin kotimaassaan asuvien vanhempi-lapsi-parien päivittäinen yhteydenpito on yleistä. Monet italialaiset haluavat myös usein asua lähellä suurperhettään ja kulkevat päivittäin töihin.

**Tulos**

Väestötiede auttaa ymmärtämään COVID-19:n leviämistä ja kuolemantapauksia

**Esimerkki 1.1942**

Ihmisten ja kädellisten läheinen fylogeneettinen suhde tekee kädellisistä korvaamattoman mallin ihmisen tartuntatautien tutkimiseen. Tässä tutkimuksessa kuvataan suuren mittakaavan automaattisen monitoimisen eristyskammion kehittämistä keskikokoisten, tartuntatauteja kantavien koe-eläinten käyttöön. Eristyskammio, mukaan lukien siirtoketju, desinfiointiketju, negatiivisen ilmanpaineen eristysjärjestelmä, eläinten hyvinvointijärjestelmä ja automaattinen järjestelmä, on suunniteltu täyttämään kaikki biologiset turvallisuusstandardit. Ulkoilmasta täysin eristetyn kammion sisäisen ympäristön luomiseksi ilmanotto- ja ilmanpoistojärjestelmässä käytetään taajuusmuuttajapuhaltimia, jotka ohjaavat tarkasti suodatetun ilman virtausta ja tarjoavat ilmansulkusuojauksen. Materiaalin siirtämiseen eristyskammion sisätilojen ja ulkotilojen välillä käytetään kaksoisoven siirtoporttia. Peretikkahappoterilisaattori ja siihen liittyvä putkisto mahdollistavat eristyskammion täydellisen desinfioinnin. Kaikkia eristyskammion parametreja voidaan ohjata automaattisesti ohjelmoitavalla tietokonevalikolla, mikä mahdollistaa työskentelyn eri eläimillä erikokoisissa häkeissä tutkimushankkeesta riippuen. Suurikokoinen monitoiminen eristyskammio tarjoaa hyödyllisen ja turvallisen järjestelmän työskentelyyn tartunnan saaneiden keskikokoisten koe-eläinten kanssa korkean tason bioturvallisuuslaboratorioissa.

**Tulos**

Suuren mittakaavan eristyskammiojärjestelmän kehittäminen tartuntatauteja kantavien keskikokoisten koe-eläinten turvallista ja inhimillistä hoitoa varten \*

**Esimerkki 1.1943**

Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että muulla kuin proteiineja koodaavalla ihmisen genomilla on elintärkeä merkitys ihmisen solujen toiminnalle. Pienten RNA:iden lisäksi viime aikoina on tullut esiin myös pitkien ei-koodaavien RNA:iden (lncRNA:iden) monimuotoinen luokka. niiden merkitys infektiolle, joka on merkittävä evoluution liikkeellepaneva voima, on kuitenkin edelleen hämärän peitossa. Käyttämällä kahta kaupallisesti saatavilla olevaa mikrosirujärjestelmää, nimittäin Ncode™- ja sureprint™ G3 -järjestelmiä, tunnistimme 42 ncRNA:n erilaista ilmentymistä influenssa A -viruksen (IAV) infektion aikana ihmisen keuhkoepiteelisoluissa. Tähän sisältyi useita lncRNA-luokkia, mukaan lukien suuret intergeeniset ncRNA:t (lincRNA:t). Kuten qRT-PcR:llä analysoitiin, yhden lincRNA:n, jota kutsuimme viruksen indusoimaksi lincRNA:ksi (VIN), ilmentymistä indusoivat useat IAV-kannat (h1N1, h3N2, h7N7) sekä vesikulaarinen stomatiittivirus. emme kuitenkaan havainneet VIN:n indusoitumista influenssa B-viruksen, RNA-imitaattorikäsittelyn tai IFNβ:n avulla. Näin ollen VIN-ekspressio näyttää olevan spesifinen vaste tietyille virusinfektioille. RNA-fraktiointi- ja RNA-FIsh-kokeet osoittivat, että VIN on lokalisoitunut isäntäsolun tumaan. Mikä tärkeintä, osoitamme, että VIN:n poistaminen RNA-interferenssillä rajoittaa IAV:n replikaatiota ja virusproteiinisynteesiä, mikä korostaa tämän lincRNA:n merkitystä tuottavan IAV-infektion kannalta. Havaintomme viittaavat siihen, että viruspatogeenit puuttuvat ihmisen genomin ei-koodaavaan osaan, mikä takaa niiden onnistuneen leviämisen, ja että VIN:n ilmentyminen korreloi niiden virulenssin kanssa. näin ollen tutkimuksemme tarjoaa uudenlaisen lähestymistavan virusten patogeneesin ymmärtämiseen tarkemmin, mikä mahdollistaa tulevaisuudessa uusien sellaisten uusien viruksenvastaisten strategioiden suunnittelun, jotka kohdistuvat isännän ei-proteiinikoodaavaan genomiin.

**Tulos**

Todisteet isännän ei-koodaavan RNA:n ratkaisevasta roolista influenssa A -viruksen replikaatiossa.

**Esimerkki 1.1944**

Raporttien mukaan myelooiset ja plasmasytoidiset dendriittisolut (mDC ja pDC), jotka ovat isännän synnynnäisten immuunivasteiden keskeisiä efektorisoluja, voivat saada HIV-1-tartunnan ja niiden määrä ja toiminta vähenevät HIV-taudin kroonisessa vaiheessa. Lisäksi äskettäin osoitettiin, että mDC- ja pDC-solujen menetys on jatkuvaa SIV-tartunnan saaneilla makakeilla. Koska toimivien DC-populaatioiden menetys saattaa heikentää synnynnäistä immuunivastetta opportunistisia mikro-organismeja ja kasvainsoluja vastaan, tutkimme, lisäisikö naiivien ja SIV- tai SHIV-tartunnan saaneiden siankärsämöisten makakoiden inokulaatio hematopoieettisella sytokiinilla FLT3-ligandilla (FLT3-L) mDC:iden ja pDC:iden määrää in vivo. Kun makakit saivat suprafysiologisia FLT3-L-annoksia, mDC:t, pDC:t ja monosyytit lisääntyivät jopa 45-kertaisiksi veressä, imusolmukkeissa ja luuytimessä (BM), ja DC:n laajeneminen BM:ssä edelsi mobilisaatiota veressä ja imukudoksissa. FLT3-L lisäsi myös seerumin IL-12-pitoisuuksia ainakin ohimenevästi ja sai aikaan HLA-DR:n ja aktivoitumisen merkkiaineiden CD25 ja CD69 korkeamman pintaekspression NK- ja T-soluissa. Infektoituneiden eläinten hoidon aikana ja sen jälkeen APC:iden määrä kasvoi ja ne aktivoituivat; CD4 þ T-solujen määrä, virionien RNA ja SIV=SHIV-vasta-aineiden vasta-ainetitterit pysyivät kuitenkin suhteellisen vakaina, mikä viittaa siihen, että FLT3-L saattaa olla turvallinen menetelmä DC-populaatioiden laajentamiseksi ja terapeuttisen hyödyn tarjoamiseksi kroonisten lentivirusinfektioiden aikana.

**Tulos**

FLT3-ligandin antamiseen SIV- ja SHIV-infektoituneille makakeille liittyvä systeeminen dendriittisten solujen mobilisaatio

**Esimerkki 1.1945**

BPD:n patologisen rakenteen kanssa, kuten on havaittu kuolleiden ennenaikaisesti syntyneiden lasten keuhkoissa ja eläinmalleissa (3, 7). Kuten kirjoittajat toteavat, tämä tutkimus oli rajallinen, koska BPD:tä sairastavat henkilöt olivat vakaita, alle 3-vuotiaita avohoitopotilaita, jotka eivät tarvinneet happihoitoa tutkimushetkellä. On epäselvää, pitävätkö heidän havaintonsa paikkansa lapsilla, joilla on jatkuva vakava BPD, mukaan lukien ne, joilla on krooninen hengityskoneesta riippuvainen hypokseminen hengitysvajaus. Lisäksi BPD-luokitus perustui kliiniseen päätöksentekoon eikä fysiologiseen arviointiin, kuten hapen vähentämiskokeeseen (11). Aikaisemmassa artikkelissa tämän ryhmän jäsenet tutkivat DL CO:ta ja sen komponentteja, DM:ää ja Vc:tä, täysiaikaisilla lapsilla, joilla ei ollut keuhkosairautta, ja osoittivat, että DL CO ja Vc (mutta ei DM) korreloivat proangiogeenisten verenkierron hematopoieettisten kantasolujen/progenitorisolujen (pCHSPC) tason kanssa (12). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan ollut mukana ennenaikaisia lapsia, joilla oli tai ei ollut BPD:tä. Sekä pCHSPC:t, joita kutsutaan myös kiertäviksi esisoluiksi, että myöhään kasvavat endoteelin pesäkkeitä muodostavat solut ovat vähentyneet sellaisten ennenaikaisten lasten napanuoraveressä, joille kehittyy myöhemmin keskivaikea tai vaikea BPD (13, 14) . Yhdessä nämä havainnot viittaavat siihen, että varhaiset häiriöt angiogeenisten esisolujen määrässä ja toiminnassa, jotka mahdollisesti johtuvat äidin raskauskomplikaatioista, joiden tiedetään olevan yhteydessä BPD-riskiin, voivat johtaa keuhkoverisuoniston heikentyneeseen kehitykseen ja jatkuvaan heikentyneeseen kaasunvaihtoon ennenaikaisilla lapsilla, joilla on BPD. Tässä tutkimuksessa osoitetaan, miten fysiologista arviointia, kuten keuhkojen toimintakokeita, voidaan käyttää kliinisessä ympäristössä arvioimaan heikentynyttä kaasujenvaihtoa ennenaikaisilla lapsilla, joilla on eriasteinen keuhkovaurio. Yhdistämällä tämän kaltaiset toiminnalliset määritykset pCHSPC:n ja muiden angiogeenisten biomarkkereiden mittaamiseen napanuoraverestä sekä uusiin kuvantamistekniikoihin, kuten kvantitatiiviseen keuhkojen magneettikuvaukseen (15), voidaan parantaa BPD:n riskissä olevien ennenaikaisten lasten tautifenotyypin määritystä. Kun otetaan huomioon taudin vaikeusasteiden kirjo vakavaa BPD:tä sairastavien lasten keskuudessa (kuten nykyisin hyväksytyissä diagnostisissa kriteereissä määritetään), tällaiset uudet menetelmät auttavat tunnistamaan ennenaikaisesti syntyneet vastasyntyneet tarkemmin, mahdollistavat kohdennetut hoidot vaikeimmin sairastuneille lapsille ja antavat kvantitatiivista näyttöä näiden toimenpiteiden tehokkuudesta ennenaikaisen syntymän jälkeen syntyneillä pienillä lapsilla (16). n

**Tulos**

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonaalinen dysplasia.

**Esimerkki 1.1946**

Mikrobipatogeenien kiinnittyminen isäntäsoluihin tapahtuu adheksiinien välityksellä. Adhesiineja kuvaavat kokeelliset menetelmät ovat aikaa vieviä ja vaativat suuria resursseja. Erikoistuneiden ohjelmistojen saatavuus voi nopeasti auttaa kokeilijoita yksinkertaistamaan tätä ongelmaa. Olemme käyttäneet 105 koostumusominaisuutta ja keinotekoisia neuroverkkoja kehittääksemme SPAAN-ohjelman, joka ennustaa todennäköisyyden, jolla proteiini on adhesiini (P ad ). Tulokset: SPAANin optimaalinen herkkyys oli 89 % ja spesifisyys 100 % määritellyllä testijoukolla, ja sillä pystyttiin tunnistamaan 97,4 % tunnetuista adhesiineista, joilla oli korkea P ad -arvo, useista eri bakteereista. Lisäksi SPAAN paransi useiden proteiinien merkitsemistä adheiineiksi. Uusia adheiineja tunnistettiin 17 patogeenisestä organismista, jotka aiheuttavat tauteja ihmisille ja kasveille. Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään (SARS) liittyvästä ihmisen koronaviruksesta tunnistettiin spike-glykoproteiini ja nsp-hiukkaset (nsp2, nsp5, nsp6 ja nsp7), joilla on adhesiineja muistuttavia ominaisuuksia. Nämä tulokset tarjoavat uusia johtolankoja nopeaa kokeellista testausta varten.

**Tulos**

SPAAN: ohjelmisto adheesiinien ja adheesiinien kaltaisten proteiinien ennustamiseen neuroverkkojen avulla.

**Esimerkki 1.1947**

Cimicifuga-kasvien ainesosia on tutkittu laajalti, ja tärkeimmät aineenvaihduntatuotteet ovat 9,19-syklolanostaanitriterpenoidiglykosidit, joilla on usein laajoja farmakologisia vaikutuksia. 9, 19-syklolanostaanitriterpenoidiglykosidit ovat levinneet laajalti Cimicifuga-suvussa pikemminkin kuin muissa Ranunculaceae-suvun jäsenissä. Tähän mennessä Cimicifuga spp.:stä on eristetty yli 140 syklokolartaanititerpeeniglykosidia. Tämän katsauksen tavoitteena oli tehdä yhteenveto kaikista 9,19-syklolanostaanin triterpenoidiglykosideista, jotka perustuvat saatavilla olevaan asiaankuuluvaan tieteelliseen kirjallisuuteen vuosilta 2000-2014. Lisäksi käsitellään Cimicifuga spp:stä peräisin olevien sykloartaanitriterpeeniglykosidien biologisia tutkimuksia. [AVAINSANAT] Cimicifuga spp.; 9, 19-syklolanostaaniglykosidit; Kemiallinen rakenne; Biologiset vaikutukset [CLC-numero] R284, R965 [Asiakirjan koodi] A [Artikkelin tunniste] 2095-6975(2016)10-0721-11 [Saapunut] 

**Tulos**

Chinese Journal of Natural Medicines -Reviews- Cimicifuga-suvusta eristettyjen 9, 19-syklolanostaaniglykosidien fotokemia ja farmakologia

**Esimerkki 1.1948**

Keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheita aiheuttavista tulehdusprosesseista hengitysteiden virusinfektiot ovat pääepäiltyjä. Vaikka nämä infektiot paikallistetaan ensin ylähengitysteihin, ne voivat käynnistää tulehdustapahtumien 1,2 kaskadin, joka johtaa kliinisesti merkittäviin pahenemisvaiheisiin. Nykyisissä ohjeissa suositellaan antibioottien antamista pääasiassa kliinisten kriteerien perusteella, 1 mikä johtaa väistämättä antibioottien liikakäyttöön, jota arvioidaan esiintyvän noin 55 prosentissa kaikista keuhkoahtaumataudin akuuteista pahenemisvaiheista (AECOPD). 3 Virusinfektioiden osallisuus AECOPD:hen on vahvistettu monissa tutkimuksissa. 4-7 Viimeisimmissä polymeraasiketjureaktioon (PCR) perustuvia menetelmiä käyttäneissä raporteissa virusten nukleiinihappoja on havaittu 30-60 prosentissa AECOPD-tapauksista. 5,8-12 Hiljattain tunnistettujen virusten, kuten koronavirusten NL63 ja HKU1 ja ihmisen bocaviruksen sekä uusien ihmisen C-rinovirusten, joiden on raportoitu olevan yleisimpiä yhteisössä leviäviä viruksia, 13,14 merkitystä ei kuitenkaan ole vielä täysin selvitetty. Biomarkkereita, kuten prokalsitoniinia (PCT), on ehdotettu bakteeritautien korvikemarkkereiksi, kun ne ovat koholla, ja kun ne ovat normaaliarvojen rajoissa, niitä pidetään kliinisessä käytännössä usein virusinfektion merkkinä. Vaikka PCT:tä on tutkittu Taustaa: Hengitystieviruksia löydetään usein ylemmistä hengitysteistä keuhkoahtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden (AECOPD) aikana, mutta niiden rooli patogeenejä aiheuttavina tekijöinä on edelleen epäselvä. Prokalsitoniinin ja C-reaktiivisen proteiinin käyttökelpoisuutta virusinfektion esiintymisen tai puuttumisen indikaattoreina tässä tilanteessa on myös arvioitava. Menetelmät: Tutkimus koski keuhkoahtaumatautipotilaiden prospektiivista kohorttia, joka otettiin päivystykseen AECOPD:n vuoksi. Käänteinen transkriptaasipolymeraasiketjureaktio (RT-PCR) 14 hengitystieviruksen varalta tehtiin nenänielun pyyhkäisynäytteistä, jotka kerättiin sairaalaan tullessa ja sen jälkeen, kun potilas oli toipunut vakaassa tilassa. Päätelmät: Ylempien hengitysteiden virusinfektioiden esiintyvyys, joka havaittiin nenänielun pyyhkäisynäytteestä RT-PCR:llä, on korkea AECOPD:ssä ja alhainen kliinisen toipumisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että AECOPD:n laukaisevat usein ylempien hengitysteiden virusinfektiot. Tutkimuksessamme seerumin prokalsitoniini ja C-reaktiivinen proteiini eivät erottaneet virusperäisiä pahenemisvaiheita muista. Tutkimuksen rekisteröinti: clinicaltrials.gov; Identifi er: NCT00448604. Lyhenteet: AECOPD 5 COPD:n akuutit pahenemisvaiheet; CRP 5 C-reaktiivinen proteiini; OR 5 odds ratio; PCR 5 polymeraasiketjureaktio; PCT 5 prokalsitoniini; PEF 5 maksimaalinen uloshengitysnopeus; RSV 5 hengitystieoireyhtymävirus; RT-PCR 5 käänteinen transkriptaasipolymeraasiketjureaktio; URT 5 ylempien hengitysteiden oireet.

**Tulos**

Ylempien hengitysteiden virusinfektio, biomarkkerit ja keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheet.

**Esimerkki 1.1949**

Rhinovirukset (RV) ja hengitysteiden enterovirukset (EV) ovat ylähengitystieinfektioiden johtavia aiheuttajia ja yleisimpiä tartunnanaiheuttajia ihmisillä maailmanlaajuisesti. Molemmat luokitellaan Picornaviridae-heimoon kuuluvaan enterovirussukuun, ja ne on luokiteltu seitsemään eri lajiin, RV-A, B, C ja EV-A, B, C, D. Kansanterveydellisesti merkittävinä virusinfektioina ne muodostavat merkittävän taloudellisen taakan terveydenhuoltojärjestelmille maailmanlaajuisesti. Tehokkaan viruslääkityksen tai rokotteiden puuttuminen näitä erittäin yleisiä patogeenejä vastaan estää kuitenkin RV:hen liittyvien tautien tehokkaan hoidon. Molekyylidiagnostiikan nykyiset edistysaskeleet ovat paljastaneet RV:n esiintymisen alemmissa hengitysteissä, ja sen roolista alempien hengitysteiden sairauksissa raportoidaan yhä useammin. Sen lisäksi, että näillä viruksilla on vakiintunut etiologinen rooli flunssassa, niillä on myös odottamaton kyky levitä muihin kehon alueisiin tietyissä olosuhteissa. Jotkin näistä viruksista ovat saaneet viime aikoina erityistä huomiota, kuten EV-D68, joka aiheutti laajan hengitystiesairauspurkauksen vuonna 2014, C-lajin hengitystie-EV:t tai äskettäin löydettyyn RV-C-lajiin kuuluvat virukset. Tässä katsauksessa esitetään ajantasainen katsaus viimeisimpiin havaintoihin RV:n ja hengitysteiden EV:n kliinisistä ja perustavanlaatuisista näkökohdista, mukaan luettuna yhteenveto niiden biologiaa koskevasta perustietämyksestä.

**Tulos**

virukset Rhinovirukset ja hengitysteiden enterovirukset: Ei niin yksinkertaista kuin ABC

**Esimerkki 1.1950**

Taustaa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV), joka on Etelä-Koreassa vuonna 2015 käyttöön otettu uusi tartuntatauti, leviää nopeasti sairaaloiden kautta, ja Koreasta tuli Lähi-idän alueen jälkeen yksi tärkeimmistä tautialueista. Kehittyvän taudin leviämisen pysäyttämiseksi on tärkeää harjoittaa ennaltaehkäisyohjeita oikein. Tavoitteet: Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia korealaisten sairaanhoitajaopiskelijoiden MERS-CoV:n vastaiseen ennaltaehkäisevään käyttäytymiseen vaikuttavia tekijöitä. Menetelmät: Tämä on poikkileikkaustutkimus, jossa käytettiin kyselylomaketutkimusta. Tiedot kerättiin 429 sairaanhoitajaopiskelijalta kolmesta korealaisesta sairaanhoitajakoulusta 25. kesäkuuta - 3. heinäkuuta 2015. Tulokset: MERS-CoV:n torjuntakäyttäytymiseen vaikutti eniten asenne (β = .243, p b .001). Tällaiseen käyttäytymiseen vaikuttivat myös muuttujat koettu riski (β = .232, p b .001), vanhemmat opiskelijat (β = .202, p b .001), tietotaso (β = .153, p b .01) ja naispuoliset vastaajat (β = .115, p b .05). Päätelmät: Havaittiin, että asenne ja riskinäkemys vaikuttivat merkittävimmin uusien tartuntatautien, kuten MERS-CoV:n, ennaltaehkäisevään käyttäytymiseen. On ratkaisevan tärkeää antaa hoitotyön opiskelijoille tietoa tai tietämystä, mutta on myös tärkeää auttaa hoitotyön koulutuksessa olevia tunnistamaan, että aktiivisella ennaltaehkäisevällä käyttäytymisellä voidaan ehkäistä tätä tartuntatautia ja pysäyttää sen leviäminen.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä-koronavirusta ehkäisevään käyttäytymiseen vaikuttavat tekijät Etelä-Korean sairaanhoitajaopiskelijoiden keskuudessa ☆.

**Esimerkki 1.1951**

Taustaa: Elektronimikroskopiasta (EM) tuli 1930-luvulta alkaen teknisen kehityksensä myötä tärkeä väline perustutkimuksessa ja kliinisessä virologiassa. Sitä hyödynnettiin ensin isorokon nopeassa diagnosoinnissa, ja se kehittyi diagnostiseksi rutiiniksi 1960-luvun alussa käyttämällä negatiivista värjäystekniikkaa. EM:ää sovellettiin infektoituneisiin soluviljelmiin ja myös "likaisiin" näytteisiin, kuten virtsaan, ulosteeseen, vesikkelinesteeseen ja nesteeseen. Molekyylibiologisten ja geneettisten tekniikoiden käyttöönoton myötä diagnostisen EM:n käyttö väheni. Tavoitteet: (1) antaa näkökulma tuleviin indikaatioihin ja mahdollisiin käyttötarkoituksiin keskustelemalla diagnostisen EM:n menneisyydestä ja nykyisyydestä, (2) kuvata laboratoriomme vuonna 1994 perustama EM-virusdiagnostiikan ulkoisen laadunarvioinnin järjestelmä (EQA-EMV) ja sen saavutukset. Tutkimusasetelma: EQA-EMV:n tarkoituksena on arvioida, vahvistaa ja parantaa diagnostisen EM:n laatua. Tutkimukseen lähetetään kaksi erityyppistä näytettä: (1) valmistettuja ristikoita osallistujien diagnostisten taitojen arvioimiseksi ja kouluttamiseksi, (2) stabiloituja viruspartikkelisuspensioita valmistuksen tehokkuuden arvioimiseksi. Tulokset: Diagnostinen EM eroaa muista diagnostisista testeistä nopeutensa ja suuntaamattoman "avoimen näkymän" vuoksi. Näiden etujen korostamiseksi keskustellaan diagnostisen EM:n käyttöaiheista, jotka ovat perustavanlaatuisia jatkuvan tulevan mukauttamisen kannalta. Asianmukaisten tekniikoiden lisäksi tarvitaan laadunvalvontatoimenpiteitä korkeiden diagnostisten standardien saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi. Kuuden vuoden EQA-EMV-tutkimuksen tulokset esitellään. Päätelmät: Diagnostisen EM:n historiassa virologian alalla on nähty muutoksia sen käytössä. Alkaen 1990-luvulta ja samanaikaisesti "nykyaikaisten" diagnostisten tekniikoiden laajamittaisen käyttöönoton kanssa, määrä Abbre6iations: EM, elektronimikroskooppi, elektronimikroskopia; EQA, ulkoinen laadunarviointijärjestelmä; EQA-EMV, EM-virusdiagnostiikan ulkoinen laadunarviointijärjestelmä; ICTV, International Committee on the Taxonomy of Viruses; IEM, immuunielektronimikroskopia; NAT, nukleiinihappojen monistustekniikat; SPIEM, kiinteän faasin immuunielektronimikroskopia; SRNSV, pienet pyöreät ei-strukturoidut virukset; SRSV, pienet pyöreät strukturoidut virukset. -6532/99/$ -see front matter © 1999 Elsevier Science B.V. Kaikki oikeudet pidätetään. PII: S 1 3 8 6 -6 5 3 2 ( 9 9 ) 0 0 0 2 2 7 -X S.S. Biel, H.R. Gelderblom / Journal of Clinical Virology 13 (1999) 105-119 106 EM-diagnostiikkalaboratorioiden toiminta on vähentynyt huomattavasti - huolimatta tämän tekniikan ilmeisistä eduista. Jotta diagnostisen EM-menetelmän suorituskyky voitaisiin taata myös tulevaisuudessa, on suoritettava EQA-ajoja, kuten muidenkin diagnostisten tekniikoiden kohdalla. Osallistujien ja osallistujamaiden kasvava määrä osoittaa, että tämä ohjelma kiinnostaa ja että sitä tarvitaan.

**Tulos**

Diagnostinen elektronimikroskopia on edelleen ajankohtainen ja palkitseva menetelmä.

**Esimerkki 1.1952**

Patogeenisten mikro-organismien kasvun hillitseminen tartuntatautien ehkäisemiseksi on herättänyt suurta huolta kaikkialla maailmassa. Lisäksi ristikontaminaatioiden lisääntyminen ja lääkkeiden liikakäyttö on edistänyt lääkkeille vastustuskykyisten mikrobikantojen kehittymistä, mikä pahentaa tilannetta entisestään. Sairaalainfektiot ovat yksi tärkeimmistä komplikaatioista, jotka liittyvät minkä tahansa biomateriaalin implantointiin leikkauksen ja tehohoidon jälkeen. Tältä osin pyritään kehittämään muita kuin perinteisiä mikrobilääkkeitä, jotka estäisivät edellä mainitut syyt. Nanotieteen ja nanoteknologian nopea kehitys on osoittanut lupaavia mahdollisuuksia kehittää uusia biosidisia aineita, jotka integroituvat biomateriaaliin bakteerien kolonisaation ja biofilmin muodostumisen estämiseksi. Metallit, joilla on luontaisia antimikrobisia ominaisuuksia, kuten hopea, kupari ja sinkki, muodostavat nanomittakaavassa erityisen luokan antimikrobisia aineita, joilla on laaja-alainen antimikrobinen luonne ja joiden myrkyllisyys ihmiselle on minimaalinen. Näin ollen mikrobien kasvua estävillä uusilla biomateriaaleilla olisi suuri merkitys lääkinnällisiin laitteisiin/välineisiin liittyvien infektioiden poistamisessa. Tässä luvussa esitellään nano-antimikrobisten biomateriaalien kehittämisessä biolääketieteellisiin sovelluksiin saavutettua edistystä. Useilla strategioilla on pyritty tyydyttämään muutamia tärkeitä huolenaiheita, kuten parantunut pitkäaikainen mikrobilääkkeiden aktiivisuus ja stabiilisuus, mikrobilääkemateriaalin huuhtoutumisen minimointi ja uudelleenkäytön edistäminen. Ehdotetut strategiat uusien hybridi-antimikrobisten biomateriaalien kehittämiseksi tarjoaisivat tehokkaan antibakteerisen ratkaisun terveydenhuollon alalla, kuten haavanparannussovelluksissa, kudostelineissä, lääketieteellisissä implantteissa, kirurgisissa laitteissa ja instrumenteissa.

**Tulos**

Nano-antimikrobisten biomateriaalien kehittäminen biolääketieteellisiin sovelluksiin

**Esimerkki 1.1953**

. Interferonin rooli spontaanissa soluvälitteisessä sytotoksisuudessa sioilla. Vet. Microbiol., I i : 69 -77. StCr:n spesifinen vapautuminen ja interferonin (IFN) tuotanto lisääntyivät rinnakkain spontaanissa soluvälitteisessä sytotoksisuustestissä (SCMC), jossa kohteina käytettiin infektoitumattomia PK-15-soluja tai tarttuvan gastroenteriittiviruksen pysyvästi infektoimia PK-15-soluja (PK-15-TGE-solut) ja efektorisoluina nuoren täysikasvuisen sian perifeerisen veren lymfosyyttejä (PBL). Sekä spesifisen S~Cr:n vapautumisen että IFN:n määrä oli suurempi PK-15-TGE-soluja sisältävissä kokeissa. Vastasyntyneiden porsaiden PBL:n ja PK-15-TGE-solujen yhteiskultivointi tuotti samanlaisia IFN-tasoja kuin aikuisten PBL:n ja PK-15-TGE-solujen yhteiskultivointi, mutta alhaisempia IFN-tasoja tuotti yhteiskultivointi infektoimattomien PK-15-solujen kanssa. Aikuisten PBL:n esikäsittely IFN:llä lisäsi niiden SCMC-vaikuttajaaktiivisuutta sekä PK-15- että PK-15-TGE-solujen osalta S~Cr:n vapautusmäärityksessä. PK-15-TGE-kohdesolujen esikäsittely IFN:llä ei vaikuttanut niiden S\*Cr:n vapautumiseen SCMC-reaktiossa, kun taas PK-15-kohteiden IFN-esikäsittely suojasi niitä SCMC:ltä. Yksittäisen solun sytotoksisuusmäärityksessä vahvistettiin IFN-esikäsittelyn vaikutukset aikuisten PBL:n efektoreihin sekä PK-15- ja PK-15-TGE-kohdesoluihin, ja vastasyntyneiden porsaiden SCMC-epäpätevät PBL:t saatiin sytotoksisiksi IFN-esikäsittelyllä. Vastasyntyneiden porsaiden PBL sitoutui kumpaankin kohdesoluun samalla taajuudella kuin SCMC-kompetenttien aikuisten sikojen PBL, eikä efektori- tai kohdesolujen IFN-esikäsittelyllä ollut vaikutusta kohdesolujen sitoutumistiheyteen.

**Tulos**

INTERFERONIN MERKITYS SPONTAANISSA SOLUVÄLITTEISESSÄ SYTOTOKSISUUDESSA SIOILLA.

**Esimerkki 1.1954**

Koronavirus (CoV) on yleinen uhka tuotantoeläimille ja siipikarjalle, ja se aiheutti myös ihmisten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) epidemian vuosina 2002-2004. Monia CoV:n käyttäytymiseen liittyviä näkökohtia, kuten sen leviämistapoja, ei kuitenkaan vielä täysin tunneta. Osoitamme, että viruksen kuoressa olevan proteiinin sisäisen häiriön määrää ja jakautumisen erityispiirteitä voidaan käyttää CoV:n käyttäytymisen ja siirtymistapojen tehokkaaseen analysointiin. Ehdotettu malli mahdollistaa eri CoV:ien luokittelun niiden kalvon (M) ja nukleokapsidin (N) häiriöjakauman erityispiirteiden perusteella. Tämä luokittelu mahdollistaa sellaisten virusten nopean tunnistamisen, joilla on samankaltainen käyttäytyminen siirtymisessä geneettisestä läheisyydestä riippumatta. Tämän analyysin perusteella kehitetään empiirinen malli virusten siirtokäyttäytymisen ennustamiseksi. Tämä malli pystyy selittämään joitakin tärkeiden koronavirusten käyttäytymiseen liittyviä näkökohtia, joita ei aiemmin täysin ymmärretty. Uusi ennustaja voi olla hyödyllinen väline, jonka avulla voidaan paremmin ymmärtää epidemiologisesti, kliinisesti ja rakenteellisesti sekä uusien virusten että jo pitkään tunnettujen virusten käyttäytymistä. Mahdollisesti uusi rokotusstrategia voisi liittyä sellaisten viruskantojen etsimiseen, joille on ominaista evolutiivinen epäsopivuus niiden kuoren häiriöjakauman erityispiirteiden ja käyttäytymisen välillä.

**Tulos**

Viruksen transmissiokäyttäytymisen ymmärtäminen proteiinien sisäisten häiriöiden ennustamisen avulla: Coronaviruses

**Esimerkki 1.1955**

Olemme käyttäneet virtuaalisen seulonnan (VS) ja korkean läpimenon seulontatekniikoiden (HTS) yhdistelmää löytääksemme uusia, ei-peptidisiä pieniä molekyyli-inhibiittoreita ihmisen SARS-CoV 3CLpro:ta vastaan. Rakenteeseen perustuvaa VS-lähestymistapaa, jossa yhdistetään telakointi- ja farmakofooripohjaiset menetelmät, käytettiin 621 000 yhdisteen laskennalliseen seulontaan ZINC-kirjastosta. Seulontaprotokolla validoitiin käyttäen tunnettuja 3CLpro-inhibiittoreita, ja se optimoitiin nopeuden, paremman selektiivisyyden ja reseptorin joustavuuden huomioon ottamiseksi. Tämän jälkeen kehitettiin ja optimoitiin fluoresenssipohjainen entsymaattinen HTS-määritys, jolla seulottiin kokeellisesti noin 41 000 yhdistettä neljästä rakenteellisesti erilaisesta kirjastosta, jotka valittiin pääasiassa VS-tulosten perusteella. Alkuperäisten HTS-osumien väärät positiiviset tulokset poistettiin toissijaisella ortogonaalisella sitoutumisanalyysillä, jossa käytettiin pintaplasmoniresonanssia (SPR). Kampanjan aikana tunnistettiin palautuva pienimolekyylinen inhibiittori, jolla oli sekatyyppinen inhibitio ja jonka K i -arvo oli 11,1 lM. Yhdessä nämä tulokset vahvistavat protokollimme sopiviksi lähestymistavoiksi virtuaalisten ja kemiallisten kirjastojen seulontaan, ja tutkimuksessamme raportoitu äskettäin tunnistettu yhdiste on lupaava rakenteellinen kehikko, jota voidaan käyttää SARS-CoV 3CLpro -inhibiittorin jatkokehityksessä.

**Tulos**

SARS-CoV:n 3-kymotrypsiinin kaltaisen proteaasin estämiseen tarkoitettujen uusien lääkeaineiden tunnistaminen virtuaalisen ja korkean läpimenon seulonnan avulla.

**Esimerkki 1.1956**

Rokotteita pidetään yhtenä nykyaikaisen lääketieteen suurimmista saavutuksista. Lukuisista tartuntataudeista aiheutuvaa maailmanlaajuista taakkaa on voitu vähentää merkittävästi ja joissakin tapauksissa jopa hävittää tehokkaasti erityisten rokotteiden käyttöönoton ansiosta. Ponnistelut tehokkaiden uusien rokotteiden kehittämiseksi influenssan, ihmisen immuunikatoviruksen (HIV), dengueviruksen (DENV), chikungunya-viruksen (CHIKV), ebolaviruksen ja zikaviruksen (ZIKV) kaltaisia tarttuvia taudinaiheuttajia vastaan ovat kuitenkin osoittautuneet haastaviksi. Zikavirus on hyttysen levittämä flavivirus, joka on aiheuttanut ajoittaisia tautipesäkkeitä Afrikassa, Kaakkois-Aasiassa ja Tyynenmeren saarilla yli 50 vuoden ajan. Tänä aikana ZIKV-infektiot olivat subkliinisiä useimmilla tartunnan saaneilla henkilöillä ja johtivat lieviin kuume-, nivelkipu- ja ihottumatapauksiin toisilla. Huoli ZIKV:stä on kuitenkin muuttunut kahden viime vuoden aikana, kun Brasiliassa, Keski-Amerikan maissa ja Karibianmeren saarilla puhjenneet taudinpurkaukset paljastivat tartunnan uusia näkökohtia, kuten vertikaaliset ja seksuaaliset tartuntatavat. On raportoitu tapauksia, joissa on ilmennyt dramaattisia neurologisia patologioita, kuten mikrokefaliaa ja muita neurologisia kehityshäiriöitä ZIKV-tartunnan saaneiden äitien synnyttämillä vauvoilla, sekä lisääntynyt Guillain-Barren oireyhtymän riski aikuisilla. Nämä havainnot saivat Maailman terveysjärjestön julistamaan ZIKV:n kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi vuonna 2016, mikä johti laajempiin ponnisteluihin ZIKV-rokotteiden ja immunoterapeuttisten lääkkeiden kehittämiseksi. Sittemmin on kehitetty useita ZIKV-rokotekandidaatteja, jotka ovat immunogeenisiä ja estävät tehokkaasti ZIKV-infektion eläinmalleissa, ja joitakin näistä arvioidaan nyt kliinisesti. Muita tutkittavia terapeuttisia aineita ovat ZIKV:n monoklonaaliset vasta-aineet (mAb), joiden on osoitettu neutraloivan infektion in vitro ja suojaavan sairastuvuudelta hiirimalleissa, joissa on todettu ZIKV-infektio. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto ZIKV:n biologian nykyisestä ymmärtämisestä ja kuvataan pyrkimyksiämme kehittää nopeasti rokote ZIKV:tä vastaan.

**Tulos**

Nopea reagointi kehittyvään tartuntatautiin e Zikavirukseen kohdistuvan synteettisen DNA-rokotteen kehittämisestä saadut kokemukset

**Esimerkki 1.1957**

Endoplasminen retikulum on solun normaalin toiminnan ja homeostaasin kannalta kriittinen organelli. ER:ssä tapahtuva häiriintynyt proteiinien taittumisprosessi, jota kutsutaan ER-stressiksi, johtaa UPR-vasteen (unfolded protein response) aktivoitumiseen, joka käsittää monimutkaisen solunsisäisten signaalireittien verkoston. UPR voi joko palauttaa ER:n homeostaasin tai aktivoida pro-apoptoottisia reittejä riippuen erityisistä loukkauksista, stressin voimakkuudesta ja kestosta sekä solutyypeistä. ER-stressi ja UPR on viime aikoina yhdistetty tulehdukseen useissa ihmisen patologioissa, kuten autoimmuunisairauksissa, infektioissa, neurodegeneratiivisissa sairauksissa ja aineenvaihduntahäiriöissä. Solussa ER-stressillä ja tulehdussignaalilla on paljon yhteisiä säätelijöitä ja vaikuttajia monissa biologisissa prosesseissa. Eri etiologioista huolimatta näiden kahden signaalireitin on osoitettu muodostavan noidankehän, joka pahentaa solujen toimintahäiriöitä ja aiheuttaa apoptoosia monissa soluissa ja kudoksissa. ER-stressin ja tulehduksen välinen vuorovaikutus monissa näistä sairauksista on kuitenkin edelleen hämärän peitossa. Näiden seikkojen parempi ymmärtäminen voi mahdollistaa sellaisten uusien hoitomuotojen kehittämisen, jotka kohdistuvat spontaanisti näihin patogeenisiin polkuihin.

**Tulos**

Endoplasmisen verkkokalvon stressi vuorovaikutuksessa tulehduksen kanssa ihmisen sairauksissa

**Esimerkki 1.1958**

Syntetisoitiin ja arvioitiin in vitro sarja 4-[1-(1-(substituoitu aryyli/alkyylikarbonyyli)-bentsoimidatsoli-2-yyli]-bentseenisulfonihappoja (1-20), niiden antimikrobisen aktiivisuuden osalta, ja tulokset osoittivat, että yhdisteet 4-[1-(1-(4-Nitrobensyyli)-1H-bentsoimidatsoli-2-yyli]-bentseenisulfonihappo (9) ja 4-(1-oktadek-9-enoyyli-1H-bentsoimidatsoli-2-yyli)-bentseenisulfonihappo (18) osoittautuivat aktiivisimmiksi. QSAR-tutkimukset osoittivat, että usean kohteen QSAR-malli oli tehokas kuvaamaan antimikrobista aktiivisuutta verrattuna yhden kohteen QSAR-malleihin. Lisäksi mt-QSAR-malli osoitti topologisen parametrin, Balaban-indeksin (J), ja sen jälkeen elektronisen parametrin, LUMO:n, ja topologisen parametrin, valenssin toisen kertaluvun molekyylikytkentäindeksin ( 2 c v ), merkityksen syntetisoitujen yhdisteiden (1-20) antimikrobisen aktiivisuuden kuvaamisessa.

**Tulos**

4-[1-[1-(substituoitu aryyli/alkyylikarbonyyli)-bentsoimidatsoli-2-yyli]-bentseenisulfonihapot: synteesi, antimikrobinen aktiivisuus, QSAR-tutkimukset ja viruslääkkeiden arviointi

**Esimerkki 1.1959**

Sharp, J.M. ja Littlejohns, I.R., 1981. Rotavirusinfektion toteaminen immunodiffuusion avulla. Vet. MicrobioL, 6: 31-39. Kolme naudan rotavirusinfektioon liittyvää sakkareaktiota oli osoitettavissa immunodiffuusiolla. Yhtä näistä reaktioista on käytetty diagnostisessa testissä rotaviruksen osoittamiseksi ulosteesta tai rotavirusryhmän antigeenin spesifisen vasta-aineen osoittamiseksi seerumista tai ulosteesta. Nautamateriaaliin perustuva testi vaikutti olevan ryhmäspesifinen ja tehokas osoittamaan rotavirusantigeenia tai -vasta-aineita muilla eläinlajeilla, myös ihmisillä. Menetelmä oli yhtä tehokas kuin elektronimikroskooppi osoittamaan rotaviruksen esiintyminen vasikoiden ja useiden muiden eläinlajien ulosteissa.

**Tulos**

ROTAVIRUSINFEKTION TOTEAMINEN IMMUNODIFFUUSION AVULLA

**Esimerkki 1.1960**

Ultraviolettisäteily (UV-säteily) on osa Maan pinnalle saapuvasta auringonvalosta. Auringonsäteilyn UV-spektri jaetaan tavanomaisesti kolmeen osaan: UV-A: 310-400 nm, UV-B: 280-310 nm ja UV-C: alle 280 nm. UV-B-säteily on energisin Maan pinnalle saapuva osa, koska stratosfäärin otsonikerros absorboi tehokkaasti kaikki alle 290 nm:n aallonpituudet. UV-B on kasvava uhka, koska stratosfäärin otsonikerroksen O 3 -vähenemisen seurauksena UV-B-tasot maan pinnalla kasvavat. Yleisesti ottaen ilmakehän UV-B-säteilyn vaikutukset ovat kielteisiä biologiselle elämälle. Kohonnut UV-B-säteily voi todellakin muuttaa kasvien fysiologisia prosesseja, kasvua ja tuottavuutta kielteisesti. Tutkittaessa UV-B-säteilyn vaikutuksia lääkekasveihin on kuitenkin havaittu joitakin mielenkiintoisia ilmiöitä. Esimerkiksi basilikan kasvit reagoivat positiivisesti UV-B-säteilyyn lisäämällä öljyntuottoa (Chang et al. J Horticult For 1:27-31, 2009). Muissa tutkimuksissa lääkekasvit osoittavat hyötyjä haihtuvien öljyjen tuoton ja sekundaaristen metaboliittien tuotannon lisääntymisenä (Kumari et al. Ecotoxicol Environ Safety ). Lääkekasveilla on suuri markkina-arvo Intiassa ja maailmanlaajuisesti. Kasvien lääkinnällinen arvo riippuu fenolien, antioksidanttien ja haihtuvien öljyjen tuotosta. Siksi tarvitaan lisää UV-B-kokeita, jotka lisäävät näiden yhdisteiden pitoisuuksia. Tässä tarkastellaan UV-B-altistuksen vaikutusta lääkekasvien aineenvaihduntatuotteisiin, haihtuviin aineisiin ja antioksidanttipotentiaaliin. Tässä luvussa raportoidaan: (1) lääkekasvien ja aromaattisten kasvien maailmanmarkkinoiden näkökohdat Intiassa, jotta lääkekasviteollisuus voisi tehdä tietoon perustuvia päätöksiä. (2) kasvien luonnonvaraisesta keräämisestä johtuva biologisen monimuotoisuuden väheneminen ja vaihtoehtona lääkekasvien viljelystrategia. (3) Tärkeimmät lääkekasvilajit, joilla on runsaasti antioksidanttista potentiaalia. (4) Tärkeimmät kasviperäiset sekundaariset aineenvaihduntatuotteet, kuten fenyylipropanoidit, terpeenit, alkaloidit ja haihtuvat öljyt, sekä muut tärkeät aineenvaihduntatuotteet, jotka sisältävät runsaasti antioksidanttia ja joita käytetään ihmisten ruokavaliossa ja terveydessä. (5) UV-B-tekijät, jotka parantavat lääkekasvien laatua lisäämällä sekundaaristen bioaktiivisten tuotteiden pitoisuutta. (6) Toissijaiset aineenvaihduntareitit, joihin liittyy keskeisten entsyymien, kalkonisyntaasin ja fenyylialaniiniammoniakkilyaasin, säätelyä. UV-B-vasteiden ymmärtäminen kasvien sekundaarisiin aineenvaihduntatuotteisiin laajentaa uusia mahdollisuuksia lääkkeellisillä aktiivisilla yhdisteillä rikastettujen kasvien tuotantoon.

**Tulos**

Lääkekasvien aktiiviset yhdisteet, joita tuotetaan UV-B-altistuksella

**Esimerkki 1.1961**

Monet virusgenomit koodaavat pieniä, integraalisia kalvoproteiineja, jotka muodostavat homo-oligomeerisia kanavia kalvossa ja jotka kuljettavat protoneja, kationeja ja muita molekyylejä kalvoesteen läpi auttaakseen viruksen pääsyä ja kypsymistä eri vaiheissa. Nämä virusproteiinit, joita kutsutaan yhteisesti viroporiineiksi, ovat ratkaisevan tärkeitä viruksen patogeenisuuden kannalta. Viimeisten viiden vuoden aikana ydinmagneettiresonanssilla (NMR), röntgenkristallografialla ja elektronimikroskopialla (EM) saadut rakenteet ovat osoittaneet, että viroporiinit käyttävät usein minimalistista arkkitehtuuria toimintojensa saavuttamiseksi. Useita pieniä molekyylejä on tunnistettu häiritsemään niiden kanavatoimintoja ja siten estämään virusinfektioita, mikä tekee viroporiineista potentiaalisia lääkekohteita terapeuttista toimintaa varten. Viroporiinien tunnetut arkkitehtuurit ja estomekanismit eroavat merkittävästi toisistaan, mutta niillä on joitakin yhteisiä periaatteita. Tässä katsausartikkelissa esitetään yhteenveto viimeaikaisesta kehityksestä viroporiinien rakenteellisessa tutkimuksessa ja niiden estämisessä viruslääkkeillä. Tämä artikkeli on osa erikoisnumeroa, jonka otsikko on: Viral Membrane Proteins-Channels for Cellular Networking.

**Tulos**

Viroporiinien minimalistiset arkkitehtuurit ja niiden terapeuttiset vaikutukset ☆.

**Esimerkki 1.1962**

Alveolaarista ekinokokkoosia (AE) aiheuttavan Echinococcus multilocularis -metakestodin kasvupotentiaali on suoraan yhteydessä periparasiittisen isännän immuunivälitteisten prosessien luonteeseen/toimintaan. Osoitimme aiemmin, että Fibrinogeenin kaltainen proteiini 2 (FGL2), uusi CD4 + CD25 + Treg-efektorimolekyyli, yli-ilmentyi E. multilocularis -tartunnan saaneiden hiirten maksassa. Sen osuudesta tämän kroonisen helmintti-infektion hallinnassa tiedetään kuitenkin vain vähän. E. multilocularis -tartunnan saaneiden fgl2 -/- (AE-fgl2 -/-) ja villityyppisten (AE-WT) hiirten infektiotuloksen kannalta keskeisiä parametreja 1 ja 4 kuukautta infektion jälkeen olivat i) loiskuorma (eli loisen metakestodikudoksen märkäpaino) ja ii) loissolujen lisääntyminen, jota arvioitiin määrittelemällä 14-3-3-geenin ilmentymistasot E. multilocularis 14-3-3. Seerumin FGL2-tasot mitattiin ELISA-testillä. ConA:lla 48 tuntia tai E. multilocularis Vesicle Fluidilla (VF) 96 tuntia viljellyt pernasolut analysoitiin ex vivo ja in vitro. Lisäksi ei-infektoitujen WT-hiirten pernasoluja viljeltiin rFGL2/anti-FGL2:lla tai rIL-17A:lla/anti-IL-17A:lla toiminnallisia lisätutkimuksia varten. Treg-immuunisuppressiotestejä varten puhdistettuja CD4 + CD25 + Treg-suspensioita inkuboitiin CD4 + efektori-T-solujen kanssa ConA:n ja säteilytettyjen pernasolujen läsnä ollessa APC:nä. Virtaussytometriaa ja qRT-PCR:ää käytettiin Treg-, Th17-, Th1-, Th2-tyyppisten immuunivasteiden ja dendriittisten solujen kypsymisen arvioimiseksi PLOS Neglected Tropical Diseases |. Osoitimme, että AE-fgl2 - -hiirillä oli (verrattuna AE-WT-eläimiin) a) huomattavasti pienempi loiskuorma, jolla oli vähentynyt proliferaatioaktiivisuus, b) lisääntynyt T-solujen proliferatiivinen vaste ConA:lle, c) vähentynyt Treg-yksilöiden määrä ja toiminta ja d) pysyvä Th1-polarisaatiokyky ja DC-kypsyminen. FGL2 näyttää olevan yksi keskeisistä toimijoista immuunijärjestelmän säätelyprosesseissa, jotka suosivat metasolujen selviytymistä edistämällä Treg-solujen aktiivisuutta ja IL-17A:n tuotantoa, joka osaltaan vaikuttaa FGL2-säätelyyn. Tulevaisuudessa FGL2:n kohdentaminen voisi olla vaihtoehto immunoterapian kehittämiseksi AE:tä ja muita kroonisia loistauteja vastaan. Toukkien E. multilocularis -infektiossa, joka aiheuttaa alveolaarista ekinokokkoosia (AE) sekä ihmisillä että hiirillä, immunologinen suvaitsevaisuus ja/tai suojaavan immuniteetin alaregulaatio on tämän kroonisen sairauden tunnusomainen piirre. Tutkimuksemme tarjoaa kattavat todisteet hiljattain tunnistetun CD4 + CD25 + säätelytason T-solujen effektorimolekyylin FGL2:n merkittävästä osuudesta AE:n lopputulokseen. Tärkeimmät havaintomme ovat seuraavat: 1) FGL2:ta erittävät enimmäkseen Tregit ja se vaikuttaa osittain niiden toimintaan; 2) FGL2 voi alentaa DC:n kypsymistä, tukahduttaa Th1- ja Th17-immunivasteet ja tukea Th2- ja Treg-immunivasteet, ja lopuksi 3) IL-17A vaikuttaa FGL2:n eritykseen. Näiden hiirillä tehtyjen havaintojen perusteella tutkimme FGL2:ta mahdollisena merkkiaineena AE:n etenemiselle ihmispotilailla tai mahdollisena immunoterapeuttisena kohteena. Parasiitin taantumisen varhainen ennustaminen (joka ei tällä hetkellä ole vielä mahdollista) antaisi kliinikoille mahdollisuuden suunnitella bentsimidatsolihoidon lopettamista, jota nykyisin annetaan elinikäisesti. Tämän jälkeen FGL2:ta olisi tutkittava ennakoidun immunomodulatiivisen hoidon kohteena potilailla, joilla on etenevä AE, erityisesti potilailla, jotka eivät reagoi tai reagoivat heikosti bentsimidatsolihoitoon tai jotka kärsivät kemoterapian aiheuttamista sivuvaikutuksista. FGL2 hiiren alveolaarisessa ekinokokkoosissa PLOS Neglected Tropical Diseases |

**Tulos**

Fibrinogeenin kaltaisen proteiini 2:n (FGL-2), uuden CD4 + CD25 + Treg-efektimolekyylin, poistaminen johtaa Echinococcus multilocularis -infektion parempaan hallintaan hiirissä.

**Esimerkki 1.1963**

Koronavirukset (CoV:t) koodaavat sekoitusta erittäin konservoituneita ja uusia geenejä sekä infektioon ja patogeneesiin tarvittavia geneettisiä elementtejä, mikä tuo esiin mahdollisuuden yhteisiin kohteisiin, joita voidaan käyttää taudin torjunnassa ja terapeuttisessa suunnittelussa. Tässä tutkimuksessa keskityimme erittäin konservoituneeseen ei-rakenteelliseen proteiiniin 16 (NSP16), viruksen 2=O-metyylitransferaasiin (2=O-MTase), joka koodaa kriittisiä toimintoja immuunijärjestelmän moduloinnissa ja infektiossa. Käänteisen genetiikan avulla häiritsimme Lähi-idän hengitystieoireyhtymä CoV:n (MERS-CoV) NSP16:n konservoidun KDKE-motiivin keskeistä motiivia (D130A) ja arvioimme sen vaikutusta virusinfektioon ja patogeneesiin. Vaikka 2=O-MTaasiaktiivisuuden puuttuminen vaikutti vain marginaalisesti lisääntymiseen ja replikaatioon Vero-soluissa, dNSP16-mutantti MERS-CoV osoitti merkittävää heikentymistä kontrolliin verrattuna sekä ihmisen primaarisissa hengitysteiden soluviljelmissä että in vivo. Lisätutkimukset osoittivat, että dNSP16-mutantti MERS-CoV:llä oli tyypin I interferoniin (IFN) perustuva vaimeneminen, ja se palautui osittain, kun IFN-indusoituja proteiineja sisältäviä molekyylejä, joissa on tetratrikopeptiditoistoja, ei ollut. Tärkeää on, että vankka heikentyminen mahdollisti dNSP16-mutantin MERS-CoV:n käytön elävänä heikennettynä rokotealustana, joka suojaa hiirelle mukautetun MERS-CoV-kannan aiheuttamalta haasteelta. Nämä tutkimukset osoittavat konservoidun 2=O-MTaasi-aktiivisuuden merkityksen CoV-patogeneesille ja korostavat NSP16:n olevan konservoitu universaali kohde nopeaa elävän heikennetyn rokotteen suunnittelua varten laajenevassa CoV-epidemiatilanteessa. TÄRKEÄÄ Koronavirusten (CoV) esiintyminen sekä ihmisissä että kotieläimissä on merkittävä uhka maailmanlaajuiselle kansanterveydelle, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän CoV:n (SARS-CoV), MERS-CoV:n, sikojen epidemiallisen ripuliviruksen ja sikojen delta-CoV:n äkillinen esiintyminen 2000-luvulla osoittaa. Näissä tutkimuksissa kuvataan lähestymistapa, joka kohdistuu tehokkaasti CoV:ien erittäin konservoituneeseen 2=O-MTaasiaktiivisuuteen. Kun IFN/IFIT (IFN-indusoidut proteiinit, joissa on tetratrikopeptiditoistoja) -mekanismi ymmärretään selvästi, NSP16-mutantit tarjoavat sopivan kohteen elävälle heikennetylle rokotealustalle sekä nykyisten ja tulevien uusien CoV-kantojen terapeuttiselle kehittämiselle. On tärkeää, että muut lähestymistavat, jotka kohdistuvat muihin konservoituneisiin pan-CoV-toimintoihin, eivät ole vielä osoittautuneet tehokkaiksi MERS-CoV:tä vastaan, mikä osoittaa, että viruksen 2=O-MTaasi-toimintoihin kohdistuva kohdistaminen on laajasti sovellettavissa kaikissa CoV:issä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen ei-rakenteellinen proteiini 16 on välttämätön interferoniresistenssille ja viruksen patogeneesille.

**Esimerkki 1.1964**

Koronaviruksen aiheuttama infektio johtaa genomin kokoisen mRNA:n ja kuudesta kahdeksaan subgenomista mRNA:ta, jotka muodostavat 3Ј:n kooterminaalisen nested-set-rakenteen. Infektoituneisiin soluihin kertyy myös genomin pituisia negatiivisia säikeitä RNA:ta ja subgenomisen pituisia negatiivisia säikeitä RNA:ta, joista kukin vastaa kutakin subgenomista mRNA:ta. Tässä tutkimuksessa tutkittiin, toimiiko genomin pituinen negatiivinen säie-RNA mallina subgenomisen mRNA:n synteesille. Genomin pituinen replikatiivinen välirNA (RI-RNA) puhdistettiin kaksiulotteisella geelielektroforeesilla solunsisäisestä RNA:sta hiiren hepatiittiviruksella infektoiduista soluista. Puhdistetun genomin pituisen RI:n RNaasi A -käsittely johti genomin pituisen replikatiivisen muodon RNA:n tuotantoon, mikä osoittaa, että genomin pituinen RI sisälsi genomin pituisen templaatti-RNA:n. RNaasisuojausmääritykset, joissa käytettiin puhdistettua genomin pituuden RI:tä ja kahta koetinta, jotka vastasivat mRNA 6:n 5Ј 300 nt:n aluetta ja mRNA 7:n samaa aluetta, osoittivat, että genomin pituuden RI:ssä oli nasentteja johtajasekvenssiä sisältäviä subgenomisia mRNA:ita. Nämä tiedot osoittivat, että genomin pituinen negatiivinen säie-RNA toimii mallina subgenomisen mRNA:n synteesille.

**Tulos**

RAPID COMMUNICATION Leader-jaksoa sisältävien subgenomisten mRNA:iden nascent-synteesi koronaviruksen genomin pituisen replikatiivisen väli-RNA:n synteesissä

**Esimerkki 1.1965**

Taustaa: Koiraan tarttuvan hengitystiesairauden puhkeamiseen on yhdistetty koirien turvataloissa ja eläinsuojissa esiintyviä tautitapauksia. POCKIT TM -nukleiinihappoanalysaattori on kenttäkäyttöön tarkoitettu laite, joka pystyy tuottamaan automaattisesti tulkittavia eristetyn isotermisen polymeraasiketjureaktion (iiPCR) tuloksia uutetusta nukleiinihaposta yhden tunnin kuluessa. Tässä tutkimuksessa kehitettiin käänteistranskriptio iiPCR (RT-iiPCR) CDV-infektion diagnosoinnin helpottamiseksi paikan päällä. Tulokset: Vakiintuneen CDV:n RT-iiPCR:n analyyttinen herkkyys (havaitsemisraja 95 %) oli noin 11 kopiota in vitro transkriptoitua RNA:ta reaktiota kohti. CDV RT-iiPCR tuotti positiivisia signaaleja CDV:stä, mutta ei Bordetella bronchisepticasta, koiran parvoviruksesta, koiran herpesviruksesta, koiran adenovirus 2:sta, koiran influenssaviruksesta (alatyyppi H3N8), koiran parainfluenssaviruksesta ja koiran hengitystiekoronaviruksesta. Vakiintuneen reaktion tarkkuuden arvioimiseksi koiran penikkataudin kliinisessä diagnosoinnissa 110 näytettä koirista, supikoirista ja ketuista, joilla epäiltiin olevan CDV-infektio, testattiin samanaikaisesti CDV RT-iiPCR:llä ja reaaliaikaisella RT-PCR:llä. CDV RT-iiPCR osoitti erinomaista herkkyyttä (100 %) ja spesifisyyttä (100 %) verrattuna reaaliaikaiseen RT-PCR:ään. Tulokset osoittivat, että RT-iiPCR:n ja reaaliaikaisen RT-PCR-referenssimenetelmän välinen korrelaatio oli erinomainen. Lyofilisoidussa muodossa toimivalla menetelmällä on hyvät mahdollisuudet käyttää sitä koirien virtsaruton diagnosointiin eläinten hoitopaikassa, erityisesti resursseiltaan rajallisissa laitoksissa.

**Tulos**

Koiran penikkatautiviruksen nopea ja herkkä osoittaminen yhden putken käänteisellä transkriptio-eristetyllä isotermisellä polymeraasiketjureaktiolla.

**Esimerkki 1.1966**

Oletimme, että invasiivinen keuhkoaspergilloosi (IPA) voi tuottaa plasman ja bronkoalveolaarisen huuhtelun (BAL) proteomitunnuksen. Proteiinit plasmassa ja BAL:ssa kahdesta neutropeenisen kanin IPA:n ja Pseudomonas-keuhkokuumeen mallista analysoitiin SELDI-TOF MS:llä. Plasman aikajaksospektrien hierarkkinen klusterointianalyysi osoitti kaksi piikkiryhmää, jotka olivat eri tavoin säänneltyjä IPA:n ja Pseudomonas-keuhkokuumeen välillä (57 ja 34 piikkiä, p<0,001). Plasman proteiinien PCA osoitti, että nämä kaksi infektiota erottuivat toisistaan ajasta riippuen. Satunnaismetsäanalyysi, jossa 30 parasta spektripistettä asetettiin paremmuusjärjestykseen, erotti myöhäisen Aspergillus- ja Pseudomonas-keuhkokuumeen toisistaan 100 prosentin herkkyydellä ja spesifisyydellä. Spektritietojen analyysin perusteella kolme proteiinia tunnistettiin SDS-PAGE:n ja LC/MS:n avulla ja kvantifioitiin käänteisfaasirakenteiden avulla. Plasman haptoglobiinin (p <0,001), apolipoproteiini A1:n (p <0,001) ja transtyretiinin (p <0,038) ajallisessa järjestyksessä havaittiin eroja IPA- ja Pseudomonas-keuhkokuumeen välillä, samoin kuin C-reaktiivisen proteiinin (p <0,001). Yhteenvetona voidaan todeta, että kokeellisten Aspergillus- ja Pseudomonas-keuhkokuumeiden plasma- ja BAL-proteiinien proteomianalyysi osoittaa ainutlaatuisia proteiiniprofiileja, joilla on pääkomponentteja ja spektrialueita, jotka ovat yhteisiä infektion alkuvaiheessa ja eroavat toisistaan infektion myöhemmissä vaiheissa. Haptoglobiini, apolipoproteiini A1, transtyretiini ja C-reaktiivinen proteiini ilmentyvät eri tavoin näissä infektioissa, mikä viittaa siihen, että ne vaikuttavat merkittävästi isännän puolustukseen IPA:ta vastaan.

**Tulos**

Proteiinien ilmentymisprofiilit erottavat toisistaan kokeellisen invasiivisen keuhkoaspergilloosin ja Pseudomonas-keuhkokuumeen NIH Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.1967**

lokakuuta 1990 ja 30. syyskuuta 1991 (artikkelit lisätään tietokantaan yleensä noin kahden ja puolen kuukauden kuluttua julkaisemisesta). Lisäksi kirjallisuusluettelo sisältää jokaisen p:n, jonka arvioijat ovat kommentoineet; nämä viitteet on saatu useista eri kirjallisuustietokannoista ja ne on julkaistu tarkastelujakson alun ja painoon menon välisenä aikana. Bibliografia on ryhmitelty aihepiireihin, jotka liittyvät tämän numeron katsauksiin. - Kirjoitukset, joita arvioijat pitivät erityisen kiinnostavina. ee Kirjoitukset, joita arvioijat pitivät erityisen kiinnostavina. Valittua artikkelia seuraava hakasulkeissa oleva numero, esim. [7], viittaa sen numeroon vastaavan katsauksen kommentoiduissa viitteissä.

**Tulos**

Nykyisen maailmankirjallisuuden kirjallisuusluettelo

**Esimerkki 1.1968**

Tavoitteet: Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia uuden koronaviruksen (MERS-CoV) aiheuttaman Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) laajamittaisen taudinpurkauksen operatiivista ja organisatorista hallintaa Saudi-Arabian kuningaskunnassa (KSA). Keskeisten sidosryhmien näkökulmia etsittiin hallinnollisista prosesseista, jotka liittyivät onnistumiseen, ja opetuksista tulevia taudinpurkauksia varten. Asetelma: Suuri opetuskeskus KSA:ssa; taudinpurkaus kesti kuusi viikkoa elokuusta 2015 alkaen. Osallistujat: Tiedot kerättiin kahdenkymmenenkahdeksan osallistujan yksilö- ja fokusryhmähaastatteluilla. Mukana oli yhdeksän keskeistä päätöksentekijää ja yhdeksäntoista etulinjan terveydenhuollon työntekijää (toukokuu 2016). Lisäksi käytiin läpi taudinpurkauksen hallintaan ja sen jälkeiseen tarkastukseen liittyviä asiakirjoja. Käytimme laadullisia menetelmiä hyödyntävää prosessiarviointia tutkiaksemme käsityksiä taudinpurkauksesta ja tekijöistä, jotka edistivät tai haittasivat onnistunutta hallintaa. Tiedot analysoitiin temaattisen sisällönanalyysin avulla. Tulokset: Analyysi paljasti viisi teemaa ja viisitoista alateemaa. Teemat liittyivät seuraaviin aihepiireihin: 1) taudinpurkauksen aiheuttama stressi, 2) tekijät, joiden koetaan edistävän taudinpurkauksen esiintymistä, 3) tekijät, joiden koetaan edistävän taudinpurkauksen hallinnan onnistumista, 4) tekijät, jotka estävät taudinpurkauksen hallinnan, ja 5) pitkän aikavälin institutionaaliset hyödyt taudinpurkauksen hallinnan yhteydessä. KAMC-R:ssä harjoitettu MERS:n hallinta on esimerkki kollektiivisesta johtamisesta. Useiden johtajien dynaaminen hyödyntäminen, keskijohdon roolin valikoiva aktivointi sekä eri tehtävien ja vastuiden tehokas jakaminen johtivat tartuntaketjun katkaisemiseen. Tutkimus osoittaa myös, että on tarpeen käsitellä johtamisnäkökohtia, jotka liittyvät etulinjan terveydenhuoltohenkilöstön voimaannuttamiseen, motivaatioon ja mielenterveyden suojeluun. - Tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa tarkastellaan sidosryhmien näkökulmia MERS-CoV:n - kansainvälisesti merkittävän ja korkean kuolleisuuden aiheuttavan viruksen - hätätilanteiden hallinnolliseen käsittelyyn. - Tutkimus toteutettiin itsenäisesti, ja siihen sisältyi keskeisten sidosryhmien, johtajien ja etulinjan terveydenhuollon työntekijöiden, näkökulmia. - Tutkimus oli suhteellisen pieni, ja siinä keskityttiin keskeisten sidosryhmien osallistujien subjektiivisiin käsityksiin. King Abdullah International Medical Research Center hyväksyi tutkimuksen ja rahoitti tiedonkeruun ja analyysin. joka soveltuu toistettavaksi. Etulinjan johtaminen, useiden johtajien dynaaminen hyödyntäminen, keskijohdon roolin valikoiva aktivointi ja eri tehtävien ja vastuiden tehokas jakaminen kaikkien asianosaisten kesken johtivat selkeään menestykseen, jota edusti taudinpurkauksen hallinta ja sitä seurannut institutionaalinen muutos. Onnistumisesta huolimatta on käsiteltävä useita johtamiseen ja muutoksen hallintaan liittyviä näkökohtia, jotka liittyvät etulinjan terveydenhuoltohenkilöstön voimaannuttamiseen, motivaatioon ja mielenterveyden suojeluun. Tutkimusryhmän jäsenet eivät ilmoita eturistiriitoja.

**Tulos**

Suuren Lähi-idän hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksen hallinta tertiäärisairaalassa: laadullinen tapaustutkimus Suuren Lähi-idän hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksen hallinta Suuren Lähi-idän hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksen hallinta tertiäärisairaalassa: laadullinen tapaustutkimus Käsitykset suuren Lähi-idän hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksen hallinnasta tertiäärisairaalassa: Laadullinen tutkimus Suuren Lähi-idän hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksen hallinta Lähi-idän hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksen hallinta tertiäärisairaalassa: laadullinen tutkimus Suuren Lähi-idän hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksen hallinta.

**Esimerkki 1.1969**

Ihmisen influenssavirukset aiheuttavat säännöllisiä epidemioita ja satunnaisia pandemioita, jotka aiheuttavat huomattavaa kansanterveydellistä taakkaa. Kotitalouksien tartuntatutkimukset ovat antaneet arvokasta tietoa influenssan leviämisen dynamiikasta. Tarkastelimme julkaistuja tutkimuksia ja havaitsimme, että kun yksi kotitalouden jäsen on saanut influenssatartunnan, riski saada tartunta kotitalouden kontakteissa voi olla jopa 38 prosenttia, ja viive taudin puhkeamisen välillä indeksi- ja sekundaaritapauksissa on noin kolme päivää. Nuorempi ikä oli yhteydessä suurempaan alttiuteen. Tulevaisuudessa kotitalouksien tartuntatutkimukset antavat tietoa tartuntadynamiikasta, mukaan luettuna viruksen irtoamisen ja oireiden yhteys tartuntoihin sekä uusien immuniteettitoimenpiteiden yhteys suojaan tartunnalta.

**Tulos**

Influenssaviruksen tarttuminen kotitalouksiin

**Esimerkki 1.1970**

7-metyyliguanosiini, joka on yhdistetty mRNA:n 5′-päähän 5′-5′-trifosfaattisidoksella merkitsemään eukaryoottisen mRNA:n äärimmäistä 5′-päätä. Sen lisäksi, että cap-rakenteella on säätelytehtäviä pre-mRNA:n prosessoinnissa ja mRNA:n stabiilisuudessa, se ohjaa ribosomien rekrytoitumista mRNA:n 5′-päähän. Tiivistelmä | Virukset ovat täysin riippuvaisia isäntäsolujensa translaatiokoneistosta tuottaessaan polypeptidejä, jotka ovat välttämättömiä viruksen replikaatiolle. Näin ollen virukset rekrytoivat isäntäsolun ribosomeja kääntämään viruksen mRNA:ta käyttäen tyypillisesti viruksen koodaamia toimintoja, joilla ne voivat hallita solun translaatiotekijöitä ja isäntäsolun signaalireittejä, jotka säätelevät niiden toimintaa. Näin varmistetaan, että viruksen proteiineja tuotetaan, ja lisäksi tukahdutetaan isännän synnynnäinen puolustus, jonka tarkoituksena on estää tartunnan saaneiden solujen kyky syntetisoida proteiineja. Huomionarvoista on, että lähes jokaiseen translaatioprosessin vaiheeseen voidaan kohdistaa viruksen koodaamia toimintoja. Tässä katsauksessa käsitellään erilaisia strategioita, joita virukset käyttävät kumotakseen isännän proteiinisynteesitoiminnot ja säätääkseen mRNA:n translaatiota infektoituneissa soluissa.

**Tulos**

7-metyyliguanosiinikorkki Viruksen aiheuttama isännän proteiinisynteesikoneiston kumoaminen.

**Esimerkki 1.1971**

Kolmen kuukauden ikäinen ehjä naaraspuolinen fretti (Mustela putorius furo) esiteltiin 2 kuukautta kestäneen ataksiahäiriön vuoksi. Fyysisessä tutkimuksessa fretillä oli vaikeuksia seistä pystyssä. Neurologisessa tutkimuksessa potilas kallisteli päätään vasemmalle ja asentokarsastusta, kiertyi vasemmalle ja oli ataktinen. Täydellisen verenkuvan tulokset vastasivat lievää normosyyttistä normokromista anemiaa. Alkuhoito oli tukihoitoa. Magneettikuvaus tehtiin, ja siinä havaittiin sisäkorvien epäsymmetria. Lisäksi tehtiin aivorungon kuuloaistivaste. Anamneesi, kliiniset oireet ja diagnostiset testitulokset osoittivat, että fretillä oli synnynnäinen perifeerinen tasapainoelimistön oireyhtymä ja vasemmanpuoleinen kuurous. Synnynnäinen sairaus olisi otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, kun nuorilla freteillä on perifeerinen vestibulaarinen oireyhtymä. Tukihoito ja fysioterapia voivat parantaa tasapainoa ja motoriikkaa, mikä johtaa hyväksyttävään elämänlaatuun.

**Tulos**

AEMV FORUM SYNNYNNÄINEN PERIFEERINEN VESTIBULAARINEN OIREYHTYMÄ KOTIELÄINFRETILLÄ (MUSTELA PUTORIUS FURO).

**Esimerkki 1.1972**

Hengitystieoireyhtymävirus (RSV) on kaikkialla maailmassa yleinen, ja infektio kuuden ensimmäisen elinkuukauden aikana on merkittävä riski vakavalle sairaudelle ja sairaalahoitoon joutumiselle; näin ollen RSV on tärkein pienten lasten hengitystie-sairauksien ja -kuolleisuuden virusperäinen syy. Äidin vasta-aineiden esiintyminen ja immunologinen kypsymättömyys vaikeuttavat pienten lasten rokotteiden kehittämistä, mutta vanhemmille lapsille suunnatuilla rokotteilla nämä ongelmat vältetään. Pikkulapsille tarkoitettujen rokotteiden kehittäminen ei ole onnistunut, mutta tämä ei päde vanhempiin lapsiin (yli 6-vuotiaisiin). Olisiko vanhempien lasten rokottamisella merkittäviä kansanterveydellisiä vaikutuksia? Kehitimme matemaattisen mallin RSV-rokotteen hyötyjen tutkimiseksi.

**Tulos**

Rokotteen avulla aikaansaatu laumaimmuniteetti hengitystieoireyhtymävirustautien torjumiseksi matalan tulotason maissa.

**Esimerkki 1.1973**

SARS-taudin aiheuttaa uusi koronavirus, joka koodaa useita epätavallisia RNA:ta prosessoivia entsyymejä, kuten ei-rakenteellista proteiinia 15 (Nsp15), joka on heksaameerinen endoribonukleaasi, joka pilkkoo ensisijaisesti uridiinijäännöksiä. 1-3 Sitä, miten Nsp15 tunnistaa ja pilkkoo RNA:ta, ei tunneta hyvin, ja se on tämän tutkimuksen aiheena. Denaturoivalla geelielektroforeesilla erotettujen RNA-tuotteiden analyysin perusteella Nsp15:n on raportoitu pilkkovan sekä 5′ että 3′ uridiinia. 1,2 Käytimme useita RNA:ita, joista joissakin oli nukleotidianalogeja, ja massaspektrometriaa määrittääksemme, että Nsp15 pilkkoo vain tunnistetun uridinaatin 3′:n ja jonkin verran sytidinaatin 3′:n pilkkomista. Erittäin konservoitunut RNA-rakenne SARS-viruksen 3′ ei-transloidulla alueella pilkottiin ensisijaisesti yhdestä parittomasta uridylaatti-emäksestä, mikä osoittaa, että sekä RNA:n rakenne että emäspariutuminen voivat vaikuttaa Nsp15:n suorittamaan pilkkomiseen. Useat modifioidut RNA:t, joita Nsp15 ei pilko, voivat sitoa Nsp15:tä kilpailevina inhibiittoreina. Nsp15:n RNA:n sitoutumisaffiniteetti kasvoi uridylaattipitoisuuden lisääntyessä substraatti-RNA:ssa ja kofaktorin Mn 2+ myötä. Nsp15:n heksameerisen muodon havaittiin sitovan RNA:ta liuoksessa. RNA:n kanssa kompleksissa olevan Nsp15:n kaksiulotteinen kide osoitti, että heksaameria kohti voi sitoutua vähintään kaksi RNA-molekyyliä. Lisäksi Nsp15:stä kehitettiin 8,3 Å:n rakenne käyttämällä syroelektronimikroskopiaa, jonka avulla voitiin luoda malli Nsp15-RNA-kompleksista.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen endoribonukleaasin RNA:n tunnistaminen ja pilkkominen

**Esimerkki 1.1974**

National Institute of Allergy and Infectious Diseasesin (NIAID) määrittelemät A-luokan arenavirukset ovat ihmisen patogeenejä, joita bioterroristit voisivat käyttää aseena. Monet näistä tappavista viruksista edellyttävät bioturvallisuustaso 4:n (BSL-4) eristämistä kaikessa laboratoriotyöskentelyssä, mikä rajoittaa perinteistä laboratorion korkean läpimenon seulontaa (HTS) pienten molekyylien inhibiittorien tunnistamiseksi. Näistä syistä sukulaista BSL-2 Uuden maailman arenavirusta, Tacaribe-virusta, joka on aminohappotasoltaan 67-78-prosenttisesti identtinen Junín-viruksen kanssa, käytettiin HTS-kampanjassa, jossa seulottiin noin 400 000 pienimolekyylistä yhdistettä Tacaribe-viruksen aiheuttaman sytopaattisen vaikutuksen (CPE) määrityksessä. Tässä seulonnassa tunnistetut yhdisteet osoittivat antiviraalista aktiivisuutta ja spesifisyyttä Tacaribe-viruksen lisäksi myös A-kategorian Uuden maailman arenaviruksia (Junín, Machupo ja Guanarito) vastaan. Lääkeresistenttejä variantteja eristettiin, mikä viittaa siihen, että nämä yhdisteet vaikuttavat estämällä viruksen proteiinia, viruksen glykoproteiinia (GP2), eivätkä solutoksisuusmekanismien kautta. Johtava yhdiste, ST-294, on valittu lääkekehitykseen. Tämä voimakas ja selektiivinen yhdiste, jolla on hyvä biologinen hyötyosuus, osoitti suojaavaa vaikutusta virusta vastaan Tacaribe-hiiren haastemallissa. Tämä yhdisteiden sarja edustaa uutta inhibiittoriluokkaa, jonka jatkokehittäminen saattaa olla perusteltua, jotta se voidaan mahdollisesti sisällyttää strategiseen varastoon.

**Tulos**

Uuden maailman arenavirusten verenvuotokuumeen voimakkaan pienimolekyylisen inhibiittorin tunnistaminen ja karakterisointi

**Esimerkki 1.1975**

Taustaa: Hematologisia pahanlaatuisia kasvaimia sairastavien lasten invasiivisiin homeinfektioihin liittyy korkea kuolleisuus. Yhdistelmähoitoa sienilääkkeillä käytetään yhä useammin tapauksissa, joissa kliininen taudinkuva on vakava, vaikka tämän lähestymistavan tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän tietoa. Esitämme tapaussarjan 13:sta hemato-onkologisia sairauksia sairastavasta lapsesta, jotka saivat yhdistelmäsienihoitoa invasiivisten homeinfektioiden vuoksi keskuksessamme (Pediatric Hematology, San Gerardo Hospital, Monza, Italia) vuosina 2011-2016, tarkoituksena kuvata heidän kliinisiä ominaisuuksiaan, infektiotyyppejä, hoito-ohjelmia, kliinisiä tuloksia ja hoidon turvallisuutta. Potilasasiakirjoja tarkasteltiin takautuvasti potilaiden ominaisuuksien kuvaamiseksi. Tulokset: Yhdistelmäsienilääkehoitoon kuului liposomaalinen amfoterisiini yhdistettynä kaspofungiiniin (5/13, 38,4 %), vorikonatsoliin (5/13, 38,4 %) tai posakonatsoliin (3/13, 23,1 %). 12 viikon hoitovaste oli 69,2 % (6/13 potilasta sai täydellisen vasteen, 3/13 osittaisen vasteen). Raakakuolleisuus oli 30,7 % (4/13): puolet liittyi invasiivisiin homeinfektioihin (2/13, 15,38 %) ja puolet taudin etenemiseen (2/13, 15,38 %). Kaiken kaikkiaan hoito oli hyvin siedettyä, emmekä havainneet yhtään pysyvää sienilääkityksen lopettamista siihen liittyvien haittavaikutusten vuoksi. Päätelmät: Kokemuksemme mukaan yhdistelmäsienihoito vaikuttaa turvalliselta vaihtoehdolta immuunipuutteisilla lapsilla, joilla on invasiivisia homeinfektioita. Tarvitaan hyvin suunniteltuja tutkimuksia, jotta voidaan vahvistaa tämän lähestymistavan turvallisuus ja ymmärtää paremmin sen teho pediatrisessa ympäristössä.

**Tulos**

Hematologisia pahanlaatuisia kasvaimia sairastavien lapsipotilaiden invasiivisten homeinfektioiden yhdistelmäsienihoito: Tiedot tosielämän tapaussarjasta

**Esimerkki 1.1976**

Eksoottiset luonnonvaraiset eläimet voivat toimia alueella endeemisten tautien reservoaareina tai olla uusien tautien lähteenä lajien välisen siirtymisen kautta. Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) äskettäinen ilmaantuminen korostaa luonnonvaraisten eläinten virusvalvonnan merkitystä. Tässä raportoidaan uuden lepakoiden koronaviruksen tunnistamisesta luonnonvaraisten eläinten koronavirusten seurannan avulla. Erityisesti 63 prosenttia (12 näytettä 19:stä) Miniopterus pusillus -lajin ulostenäytteistä oli positiivisia viruksen suhteen. Nämä havainnot viittaavat siihen, että tämä virus saattaa levitä yleisesti M. pusillus -lajissa Hongkongissa.

**Tulos**

Uuden koronaviruksen tunnistaminen lepakoissa

**Esimerkki 1.1977**

M.N.); halromaihi@moph.gov.qa (H.A.-R.); malthani@moph.gov.qa (M.A.T.); dralmarri@moph.gov.qa (S.A.-M.); malhajri1@moph.gov.qa (M.A.) Tiivistelmä: MERS-CoV:n (Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus) vasta-aineita on havaittu kameleilla vuodesta 1983 lähtien, mutta ensimmäinen ihmisellä todettu tapaus havaittiin vasta vuonna 2012. Tässä tutkimuksessa pyrittiin tunnistamaan ja kvantifioimaan MERS-CoV:n ilmaantumisen ja ihmisiin leviämisen mahdollisia tekijöitä. Kirjallisuudesta tunnistettiin luettelo mahdollisista ihmisiin, eläimiin ja ympäristöön liittyvistä tekijöistä, jotka voivat vaikuttaa taudin ilmaantumiseen. Mahdollisten taustatekijöiden suuntauksia analysoitiin kansallisista ja kansainvälisistä tietokannoista sekä Qatarissa toimivien asiantuntijoiden strukturoiduilla haastatteluilla. Öljyn ja kaasun löytäminen ja hyödyntäminen ovat johtaneet Qatarin BKT:n viisinkertaistumiseen ja väestönkasvun seitsenkertaistumiseen viimeisten 30 vuoden aikana. Elämäntyyli muuttui vähitellen beduiinien elämästä kaupunkilaisiksi istumatyöläisiksi, ja samalla lihavuus ja muut liitännäissairaudet lisääntyivät voimakkaasti. Hallituksen huomattavan tuen ansiosta kamelien kasvatus ja kilpailut kukoistivat, mikä pahensi jo ennestään nopeasti tapahtuvaa aavikoitumista, minkä vuoksi vapaa laiduntaminen oli pakko kieltää vuonna 2005. Tämän seurauksena kamelit majoitettiin pieniin navettoihin työntekijöidensä rinnalle. Siirtyminen karjankasvatukseen, joka johti tiheään kameliviljelyyn ja lisääntyneeseen altistumiseen ihmisille, yhdistettynä kamelien lisääntyneeseen liikkumiseen kilpa- ja jalostusteollisuutta varten, on johtanut sellaisten tekijöiden yhteenkietoutumiseen, jotka edistävät MERS-CoV:n leviämistä kameleista ihmisiin. 13 15:stä "kovan todisteen" saamiseksi syy-yhteydestä. Tämä on kuitenkin ensimmäinen kattava kvantitatiivinen katsaus MERS-CoV:n mahdollisista aiheuttajista Qatarissa. Useiden keskeisten muutosten osoitettiin liittyvän kameleihin, ihmisiin, talouteen ja ympäristöön Qatarissa viimeisten 30 vuoden aikana. Tutkimuksemme osoittaa, että kamelien omistuksen nopea lisääntyminen, joka johti eri alkuperää olevien kamelien läsnäoloon tiheässä ympäristössä sekoittuneena ihmisten ja muiden eläinlajien kanssa, on saattanut tarjota oikeat olosuhteet viruksen leviämiselle kameleista ihmisiin. Muut kuvatut keskeiset muutokset ovat yhdessä vaikuttaneet tähän tilanteeseen. MERS-CoV:n syntyyn johtaneiden tekijöiden ymmärtämisen lisääminen voi auttaa MERS-CoV:n seurannassa ja valvontatoimenpiteissä, joilla estetään MERS-CoV:n leviäminen edelleen ja vähennetään tarttumista kameleista ihmisiin.

**Tulos**

MERS-CoV:n leviämisen virukset Qatarissa

**Esimerkki 1.1978**

Glycyrrhetinic acid monoglucuronide (GAMG) on suuri lisäarvo, ja sillä on huomattavaa kaupallista kiinnostusta sen vahvan farmakologisen vaikutuksen ja funktionaalisen vähäkalorisen makeutusaineen vuoksi. GAMG on kuitenkin melko harvinainen luonnonkasveissa, ja se on valmistettava glykyrritsiinistä (GL) hydrolysoimalla yksi terminaalinen glukuronihappo. β-glukuronidaasi on keskeinen entsyymi GL:n biotransformaatiossa GAMG:ksi, mutta sen toimintaa on tehostettava GAMG:n teollisen suurtuotannon helpottamiseksi. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että isoliquiritigeniini (ISL), joka on yksi glycyrrhizan kokonaisflavonoidien (TFG) kemiallisista koostumuksista, voi merkittävästi lisätä β-glukuronidaasiaktiivisuutta in vitro. Mittaukset korkean suorituskyvyn nestekromatografialla (HPLC) osoittivat, että β-glukuronidaasin aktiivisuutta voitiin lisätä 2,66-kertaiseksi lisäämällä ISL:ää β-glukuronidaasiliuokseen, joka sisälsi GL:ää moolisuhteessa 3:10 ISL:n ja GL:n välillä. ISL:n todettiin olevan aktivaattori, koska ISL pystyi pienentämään GL:n kanssa reagoivan β-glukuronidaasin K m- ja E a-arvoja. Tämä tutkimus valaisee β-glukuronidaasin mekanismia ja auttaa tekemään GAMG:n teollisen tuotannon fermentoinnin avulla mahdolliseksi. Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RepoRts | 7: 12503 |

**Tulos**

Isoliquiritigeniinin tunnistaminen aktivaattoriksi, joka stimuloi glykyrrhetiinihappomonoglukuronidin entsymaattista tuotantoa OPEN:ssa

**Esimerkki 1.1979**

Metapopulaatioteorian perinteisten sovellusten mukaan muuttoliikkeen lisääntyminen laikkujen välillä on yleensä hyväksi suojelulle. Hessin hiljattain tekemässä analyysissä on tuotu esiin mahdollinen poikkeus tähän: tartuntatautien esiintyessä muuttoliike voi edistää taudin leviämistä ja siten lisätä paikallista sukupuuttoa. Laajennamme Hessin mallia käsittelemään tätä ongelmaa: kun tartunnat ovat levinneet runsaammista vaihtoehtoisista isännistä. Näin on usein suojelun kannalta tärkeiden lajien kohdalla, ja Hessin johtopäätöksiä on mielestämme muutettava huomattavasti. Käytämme deterministisiä analyyttisiä ja stokastisia numeerisia lähestymistapoja osoittaaksemme, että liikkumisella laikkujen välillä on harvoin kielteisiä vaikutuksia, vaikka ulkoisen tartunnan todennäköisyys olisi pieni.

**Tulos**

Tauti uhanalaisissa metapopulaatioissa: vaihtoehtoisten isäntien merkitys.

**Esimerkki 1.1980**

Zairen ebolavirus (EBOV) -epidemian viimeaikainen puhkeaminen on riistäytymässä käsistä Länsi-Afrikassa. Ihmisen EBOV-verenvuotokuumeeseen kuolee jopa 90 prosenttia potilaista. EBOV on luokiteltu bioturvallisuustasolle 4 kuuluvaksi patogeeniksi, ja Centers for Disease Control and Prevention pitää sitä bioterrorismin A-luokan taudinaiheuttajana, eikä sen hoitoon ole saatavilla muita hyväksyttyjä hoitoja tai rokotteita kuin tukihoito. Vaikka useat lupaavat EBOV:n vastaiset terapeuttiset aineet ja rokotteet ovat parhaillaan faasin I ihmiskokeissa, nykyinen epidemia saattaa olla nopeampi kuin lääkkeiden ja rokotteiden valmistusnopeus. Kuten kaikki virukset, EBOV on suurelta osin riippuvainen isäntäsolujen tekijöistä ja fysiologisista prosesseista, jotka vaikuttavat sen pääsemiseen, lisääntymiseen ja poistumiseen. Olemme tarkastelleet tällä hetkellä saatavilla olevia terapeuttisia aineita, joiden on osoitettu olevan tehokkaita EBOV:n lisääntymisen estämisessä soluviljelmissä tai eläinkokeissa. Suurin osa tässä katsauksessa esitetyistä terapeuttisista aineista kohdistuu isännän ei-muuttuviin kohteisiin, mikä on riippumaton viruksen mutaatiosta. Nämä lääkkeet ovat Food and Drug Administrationin (FDA) hyväksymiä muiden sairauksien hoitoon. Ne ovat saatavilla ja varastoitavissa välitöntä käyttöä varten. Ne voivat myös täydentää niitä kehitteillä olevia terapeuttisia aineita, jotka on suunnattu EBOV:n muuttuvia kohteita vastaan.

**Tulos**

Ihmisen Ebola-virusinfektio Länsi-Afrikassa: katsaus saatavilla oleviin terapeuttisiin aineisiin, jotka kohdistuvat Ebola-viruksen elinkaaren eri vaiheisiin - muuttuvat isäntäsolujen terapeuttiset kohteet Ebola-virukselle, Cocktail-terapeuttinen interventio RNA-virukselle Monikielinen tiivistelmä

**Esimerkki 1.1981**

Vuoden 2019 uuden koronaviruksen (2019-nCoV) infektion diagnosoinnin kultainen standardi on uuden koronaviruksen nukleiinihappo pyyhkäisynäytteissä, ysköksissä, alempien hengitysteiden eritteissä tai veressä. Koska uusien koronavirusnukleiinihappopakkausten herkkyys on kuitenkin melko alhainen, niitä on niukasti saatavilla ja niiden käyttöaika on suhteellisen pitkä, epäillyt tapaukset, joissa tulokset ovat vääriä negatiivisia, ovat edelleen vakava ongelma. Lisäksi uusien virusten pitkä itämisaika (3-7 vuorokautta, jopa 14 vuorokautta) ja ylivoimainen tartuntakyky edistävät 2019-nCoV:n nopeaa leviämistä. Näissä olosuhteissa tietokonetomografiakuvaus ei ole hyödyllinen ainoastaan vaurioiden havaitsemisessa ja sijainnissa, vaan siitä on myös apua 2019-nCoV-potilaiden dynaamisten muutosten arvioinnissa. 47-vuotiaalla miehellä oli ollut kolmen päivän ajan yskää, yskökseneritystä, kurkkukipua ja sykkivää päänsärkyä ilman kuumetta. Hän on asunut pitkään Chengdussa, Sichuanin maakunnassa. Hänen äitinsä oli kuitenkin matkustanut Wuhaniin viikko sitten, ja hänellä todettiin uusi koronavirus kotiin palattuaan. Hänet ohjattiin laitoksemme päivystysosastolle 2. helmikuuta 2020. Yleinen lääkärintarkastus osoitti, että molemmissa keuhkoissa oli kuultavissa kosteaa raksutusta, ja ruumiinlämpö oli 36,7 C, ja muut tulokset olivat merkitsemättömiä. Laboratoriokokeet osoittivat, että valkosolujen määrä pysyi normaalialueella (5,11 Â 109/l), ja erotuslaskenta osoitti vähentynyttä lymfosyyttien määrää (16,8 %, normaali alue 20-50 %) ja lisääntynyttä C-reaktiivista proteiinia (22,50 mg/l; normaali alue <5 mg/l). Rintakehän tietokonetomografia (CT) (2. helmikuuta 2020) osoitti, että molemminpuolisissa keuhkoissa oli lasimaasälvän peittymiä, konsolidaatiota tai molempia ( kuva 1A ). Ottaen huomioon kontaktihistoria hänen äitinsä kanssa ja CT-piirteet, potilaan kurkun reaaliaikainen fluoresenssipolymeraasiketjureaktio Kuva 1. Potilaan kurkkutulehdus. Rintakehän TT-kuvat 47-vuotiaalla miehellä. (A) TT-kuvissa näkyy, että molemminpuolisissa keuhkoissa on pohjalasitumakkeita, konsolidaatiota tai molempia, ja oikean keuhkon alalohkon tyvilohkon segmentissä näkyy "halo-merkki". (B) Vaurioiden laajuus ja tiheys ovat merkittävästi pienentyneet. (C ja D) Kolmannella uusintatutkimuskerralla CT-kuvauksessa näkyy useita laikuttaisia lasimaasälpäpeitteitä, konsolidaatiota molemminpuolisissa keuhkoissa ja uudet leesiot ovat eri paikoissa.

**Tulos**

Kirjoittaja(t) QJM

**Esimerkki 1.1982**

Korkeataajuiselle oskilloivalle ventilaatiolle (HFOV) on ominaista pienten vuorokausitilavuuksien (VT) nopea antaminen kaasua ja korkeiden keskimääräisten hengitystiepaineiden (mPaws) käyttö. Nämä ominaisuudet tekevät HFOV:stä käsitteellisesti houkuttelevan ihanteellisen keuhkoja suojaavan ventilaatiomuodon ARDS:n hoidossa, koska korkeat mPaw:t estävät keuhkojen syklisen rekrytoinnin vähenemisen ja pienet VT:t rajoittavat alveolien ylidistressiota. Tässä katsauksessa tehdään yhteenveto kirjallisuudesta, jossa kuvataan HFOV:n käyttöä aikuispotilailla, joilla on ARDS. Lisäksi käsittelemme HFOV:n viimeaikaisia kokeellisia tutkimuksia, jotka ovat edistäneet ymmärrystä sen mekaanisista ominaisuuksista. Löysimme 2 satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta (RCT) ja 12 tapaussarjaa, joissa arvioitiin HFOV:n käyttöä ARDS:ää sairastavilla aikuisilla. Näissä tutkimuksissa HFOV vaikuttaa turvalliselta ja parantaa jatkuvasti hapenottoa, kun sitä käytetään pelastusventilaationa vaikeaa ARDS-potilailla. Kahdessa RCT-tutkimuksessa, joissa HFOV:tä verrattiin tavanomaiseen ventilaatioon, saatiin rohkaisevia tuloksia, mutta niissä ei pystytty osoittamaan, että HFOV:llä olisi hyötyä kuolleisuudesta tavanomaiseen ventilaatioon verrattuna. Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta voidaan määrittää optimaalinen potilasvalinta, tekniikka, todellinen VT ja HFOV:n ja muiden toimenpiteiden, kuten rekrytointitoimenpiteiden, makuuasennon ja typpioksidin, yhdistämisen merkitys. (CHEST 2007; 131:1907-1916 Lyhenteet: ALI ϭ akuutti keuhkovaurio; APACHE ϭ akuutin fysiologian ja kroonisen terveyden arviointi; CMV ϭ tavanomainen mekaaninen ventilaatio; CO ϭ sydämen minuuttitilavuus; CVP ϭ keskuslaskimopaine; Fio 2 ϭ hengitettävän hapen osuus; ETT ϭ endotrakeaaliputki; HFJV ϭ korkeataajuussuihkuventilaatio; HFOV ϭ korkeataajuuksinen oskillatorinen ventilaatio; HFVϭ korkeataajuuksinen ventilaatio; IL ϭ interleukiini; iNO ϭ hengitetty typpioksidi; mPaw ϭ keskimääräinen hengitystiepaine; OI ϭ hapetusindeksi; ⌬P ϭ paineamplitudi; PAOP ϭ keuhkovaltimon tukkeutumispaine; PCV ϭ paineohjattu ventilaatio; PEEP ϭ positiivinen uloshengityksen loppupaine; RCT ϭ satunnaistettu kontrolloitu tutkimus; RM ϭ rekrytointimanööveri; VILI ϭ ventilaattorin aiheuttama keuhkovaurio; Vt ϭ hengitystilavuus.

**Tulos**

Korkeataajuinen oskilloiva ventilaatio aikuispotilailla, joilla on ARDS\*.

**Esimerkki 1.1983**

Tavoite: Tavoitteena on tutkia väestön sosiodemografisia tietoja riskitekijöiden sijaistekijöinä tautien leviämisen mallintamisessa eri maantieteellisissä mittakaavoissa. Menetelmät: Vahvistettua H1N1-influenssaa koskevat potilastiedot analysoitiin kolmella maantieteellisellä tasolla yhdessä väestönlaskentatilastojen kanssa. Tulokset: Tutkimus vahvisti, että neljä väestötekijää oli eriasteisesti yhteydessä taudin esiintyvyyteen, mutta tulokset vaihtelivat alueellisen resoluution mukaan. Yhteyden aste itse asiassa väheni, kun käytettiin korkeamman alueellisen resoluution tietoja. Päätelmät: Päättelimme, että sopivalla alueellisella resoluutiolla olevat muuttujat voivat olla hyödyllisiä parannettaessa tautien puhkeamista koskevien mallien ennustuskykyä. HOSTED BY

**Tulos**

Maantieteellisen mittakaavan vaikutus väestötekijöihin akuutin taudin leviämisanalyysissä.

**Esimerkki 1.1984**

Viime vuosikymmenten aikana on saavutettu merkittävää edistystä multippeliskleroosin (MS-taudin) patogeneesiin vaikuttavien tekijöiden tunnistamisessa, mikä on johtanut joidenkin tehokkaiden hoitostrategioiden hyväksymiseen taudin torjumiseksi. Mekanismeja, joilla ympäristötekijät, kuten infektio, vaikuttavat patogeneesiin ja/tai oireiden pahenemiseen, ei kuitenkaan ole vielä täysin selvitetty. MS-potilaiden uusiutumistiheys vaikuttaa osaltaan neurologiseen heikkenemiseen ja on taudin alkuvaiheessa taudin huonon ennusteen ennustaja. Tämän katsauksen tarkoituksena on tarkastella näyttöä, joka tukee perifeerisen infektion merkitystä tämän taudin luonnollisen historian muokkaajana. Lisäksi tarkastellaan näyttöä, joka tukee infektion merkitystä MS-taudin pahenemisen edistämisessä eläinmalleissa. Lopuksi käsitellään muutamia mekanismeja, joiden avulla infektio voi pahentaa MS-taudin ja muiden neurologisten sairauksien oireita. Suurin osa MS-potilaista saa noin kaksi ylähengitystieinfektiota vuodessa; lisäksi tämäntyyppiset infektiot kaksinkertaistavat MS-taudin uusiutumisriskin, mikä korostaa tämän suhteen merkitystä mahdollisesti tärkeänä ja erityisen haitallisena.

**Tulos**

infektio multippeliskleroosin taudin pahenemisvaiheiden laukaisijana ympäristön vaikutuksesta

**Esimerkki 1.1985**

n p 46 tase polymeraasiketjureaktio. HRV-RNA:ta havaittiin 6:lla (8 %) 77 potilaasta, ja koronaviruksen RNA:ta havaittiin 0:lla 46:sta HSCT:n saaneiden potilaiden BAL-näytteestä. HRV-tartunnan saaneiden potilaiden kuolleisuusaste oli korkea (83 %), mutta kaikilla potilailla oli merkittäviä samanaikaisia infektioita, eikä kokonaiskuolleisuus eronnut niiden potilaiden kuolleisuudesta, joiden BAL-näytteet olivat negatiivisia HRV:n suhteen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että HRV voi olla alempien hengitysteiden infektioiden aiheuttaja HSCT-vastaanottajilla ja että sen havaitseminen BAL-näytteistä liittyy usein esiintyviin kopatogeeneihin. Ei ole selvää, johtuuko huono ennuste HRV:stä vai kopatogeenistä.

**Tulos**

May) - 1139 Taloudellinen tuki: National Institutes of Health (apurahat CA-18029 ja CA-15704).

**Esimerkki 1.1986**

Hemoglobiinin hajottaminen erytrosyyttisten elinvaiheiden aikana on Plasmodium falciparum -bakteerin ruoka-avaruuden (FV) tärkein tehtävä, ja se on useiden sellaisten malarialääkkeiden kohde, jotka häiritsevät tätä aineenvaihduntatietä ja tappavat loisen. Tunnetaan kaksi monitahoista ravintotyhjiön kalvoproteiinia, monilääkeresistenssiproteiini 1 (PfMDR1) ja klorokiiniresistenssin kuljettaja (PfCRT). Molemmat moduloivat resistenssiä ruoka-avaruudessa vaikuttaville lääkkeille. Tutkiaksemme ravintotyhjiön kalvon muodostumista ja käyttäytymistä olemme tuottaneet indusoitavia GFP-fuusioita PfCRT-proteiinin klorokiinille herkistä ja resistenteistä muodoista. Indusoituvan ilmentymisjärjestelmän avulla pystyimme seuraamaan vasta-indusoituja fuusioproteiineja ja vahvistamaan aikaisemman raportin suorasta kulkeutumisreitistä ER:stä/Golgista ravintotyhjiökalvoon. Näiden loisten avulla voitiin myös määritellä ruoka-avaruusosasto rengasvaiheen loisissa jo kauan ennen kuin hemozoiinikiteitä oli havaittavissa, ja selvittää ruoka-avaruuden vieressä olevat sekundaariset PfCRT-merkityt osastot myöhäisvaiheen loisissa. Osoitimme, että aiemmin osoitetun Brefeldin A -herkkyyden lisäksi PfCRT:n kulkeutumista häiritsee Dynasore, joka on dynamiinivälitteisen vesikkelinmuodostuksen ei-kilpailukykyinen estäjä. Klorokiiniherkkyys ei muuttunut loisissa, jotka yliekspressoivat GFP:hen fuusioituneen PfCRT:n klorokiinille resistenttejä tai herkkiä muotoja, mikä viittaa siihen, että PfCRT ei välitä klorokiinin kuljetusta GFP-fuusioproteiinina. Viittaus: Ehlgen F, Pham JS, de Koning-Ward T, Cowman AF, Ralph SA (2012) Plasmodium falciparum Food Vacuole -tutkimus klorokiiniresistenssikuljettajan (PfCRT) indusoituvan ilmentymisen avulla. PLoS ONE 7(6): e38781.

**Tulos**

Plasmodium falciparum -ravintotyhjiön tutkiminen klorokiiniresistenssin kuljettajan (PfCRT) indusoituvan ilmentymisen avulla

**Esimerkki 1.1987**

Sian hengitystieoireyhtymän etiologiaa vaikeuttavat useiden taudinaiheuttajien aiheuttamat infektiot, ja useat infektiot vaikeuttavat aiheuttavan taudinaiheuttajan tunnistamista. Tässä tutkimuksessa kehitimme sian hengitysteiden mikrobien havaitsemisjärjestelmän TaqMan-reaaliaikaisen PCR:n avulla (jota kutsutaan nimellä Dempo-PCR), jolla voidaan seuloa laaja valikoima sian hengitystiesairauksiin liittyviä patogeenejä yhdellä ajokerralla. Valitsimme 17 sian hengitystiepatogeeniä (Actinobacillus pleuropneumoniae, Boldetella bronchiseptica, Haemophilus parasuis, Pasteurella multocida, Pasteurella multocida -toksiini, Streptococcus suis, Mycoplasma hyopneumoniae, Mycoplasma hyorhinis, Mycoplasma hyosynovie, porcine circovirus 2, pseudorabies virus, porcine cytomegalovirus, swine influenza A virus, porcine reproductive and respiratory virus US strain, EU strain, porcine respiratory coronavirus and porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus) as detection targets and designed novel specific primer-probe sets for seven of them. Herkkyystestissä, jossa käytettiin syntetisoidusta DNA:sta muodostettuja standardikäyriä, kaikki alukesarjat osoittivat suurta herkkyyttä. Sian lisääntymis- ja hengitystieviruksella tiedetään kuitenkin olevan suuri geneettisten mutaatioiden esiintymistiheys, ja alukkeiden ja koettimien sekvenssit on tarkistettava huomattavan usein, kun Dempo-PCR:ää suoritetaan kenttänäytteistä. Dempo-PCR:llä testattiin yhteensä 30 keuhkonäytettä sioista, joilla oli hengitystieoireita kuudella tilalla, määrityksen kliinisen suorituskyvyn validoimiseksi. Tuloksina havaittiin 12 taudinaiheuttajaa (5 virusta ja 7 bakteeria), ja sian lisääntymis- ja hengitystieviruksen US-kanta, Mycoplasma hyorhinis, Haemophilus parasuis ja sian sytomegalovirus havaittiin erittäin usein. Nämä tulokset viittaavat siihen, että Dempo-PCR-määritystä voidaan käyttää seulontajärjestelmänä, jolla on laaja havaintokohde.

**Tulos**

FULL PAPER Virologia Sian hengitystiesairauksiin liittyvien taudinaiheuttajien reaaliaikaisen PCR-tunnistusjärjestelmän kehittäminen yhdellä suorituksella

**Esimerkki 1.1988**

Sian hengitystiekoronaviruksen (PRCV) ja jommankumman kahdesta sikainfluenssaviruksesta (H1N1 tai H3N2) yhdistelmiä annettiin intranasaalisesti ja aerosolina kuuden tai kahdeksan viikon ikäisille spesifisestä patogeenistä vapaille sioille. Näiden sikojen kliinisiä vasteita, hengitystievaurioita ja kasvua tutkittiin ja niitä verrattiin yksittäisten (PRCV, H1N1 tai H3N2) ja koeputki-infektoitujen eläinten vasteisiin. PRCV-infektio aiheutti kuumetta, kasvun hidastumista ja keuhkovaurioita, mutta ei hengitystieoireita. Infektio sikainfluenssaviruksilla aiheutti melko samankaltaisia, lieviä tautioireita, joista H1N1-infektio oli lievin. Influenssavirusten ja PRCV:n yhdistelmäinfektiot eivät näyttäneet lisäävän näiden virusten patogeenisuutta. Lisäksi viruksia eristettiin useammin kudoksista ja nenänäytteistä, jotka oli otettu "yhden" kuin "kahden" tartunnan saaneista eläimistä, mikä viittaa mahdolliseen in vivo -interferenssiin PRCV:n ja sikainfluenssaviruksen replikaation välillä.

**Tulos**

Sikojen samanaikaisen sian hengitystiekoronaviruksen ja sikainfluenssaviruksen aiheuttaman infektion patogeenisuus

**Esimerkki 1.1989**

Taustaa: Se on harvinainen synnynnäinen hengitystiesairaus, jolle on ominaista epänormaali sädekehän liikkuvuus, joka johtaa kroonisiin hengitystieinfektioihin. PCD:n diagnosointiprosessissa on ehdotettu digitaaliseen suurnopeusvideomikroskooppianalyysiin perustuvaa sädekehän lyöntikuvion laadullista arviointia. Vaikka tämä arviointi on helppoa tyypillisissä tapauksissa, siitä tulee vaikeaa, kun sädekehän lyönti on osittain säilynyt. Oletimme, että lyöntikuvion kvantitatiivinen analyysi parantaisi PCD-diagnoosia. Vertasimme kvantitatiivisia parametreja sädekehän lyöntikuvion kvalitatiiviseen arviointiin potilailla, joilla PCD-diagnoosi oli vahvistettu tai suljettu pois. Menetelmät: Nenän typpioksidimittaus, nenäharjaukset ja biopsiat tehtiin prospektiivisesti 34 potilaalle, joilla epäiltiin PCD:tä. Yhdessä laadullisen analyysin kanssa määritettiin 12 kvantitatiivista parametria sädekehän sykkimiskuviosta sykkivien sädekehän reunojen suurnopeusvideomikroskopiatallenteista. Läpäisyelektronimikroskooppianalyysissä havaittujen sädekehän ultrastruktuuripoikkeavuuksien ja matalien nenän typpioksidipitoisuuksien yhdistelmä oli "kultainen standardi", jota käytettiin PCD-diagnoosin asettamisessa. Tulokset: Tämä "kultainen standardi" sulki pois PCD:n 15 potilaalla (ei-PCD-potilaat), vahvisti PCD:n 10 potilaalla (PCD-potilaat) ja oli epäselvä 9 potilaalla. Kahdentoista parametrin joukossa ciliumin kärjen kulkema matka painotettuna lyövien ciliated-reunojen prosenttiosuudella oli 96 % herkkyys ja 95 % spesifisyys. Kvalitatiivinen arviointi ja kvantitatiivinen analyysi olivat yhteneväisiä muilla kuin PCCD-potilailla. Kvantitatiivinen analyysi vastasi 9/10 PCD-potilaalla "kultaista standardia", kun taas kvalitatiivinen arviointi ei vastannut "kultaista standardia" 3/10 tapauksessa. Niistä potilaista, joiden "kultainen standardi" ei ollut yksiselitteinen, kvantitatiivisten parametrien käyttö tuki PCD-diagnoosia 4/9 potilaalla (vahvistettiin tunnistamalla tautia aiheuttavat mutaatiot yhdellä potilaalla) ja PCD:n poissulkemista 2/9 potilaalla. Päätelmät: Kun lyöntikuvio on normaali tai lähes liikkumaton, laadullinen arviointi on riittävä tutkimaan sädekehän lyöntiä potilailla, joilla epäillään PCD:tä. Kun sädekehät kuitenkin lyövät edelleen, mutta niissä on kohtalaisia muutoksia (yli 40 % PCD:tä epäilevistä potilaista), tarvitaan kvantitatiivista analyysia diagnoosin tarkentamiseksi, ja sitä voidaan ehdottaa TEM:ään soveltuvien potilaiden valintaan.

**Tulos**

Pilottitutkimus, jossa analysoidaan primaarisen sädekehän sykkeen kvantitatiivinen analyysi.

**Esimerkki 1.1990**

Esittelemme optimoidun koettimen suunnittelun Plasmodium falciparum -genomin kopiolukuvaihtelun (CNV) ja SNP-genotyypin määrittämistä varten. Osoitamme, että vaihtelevan pituiset ja isotermiset koettimet ovat parempia kuin staattisen pituiset koettimet. Osoitamme, että näytteen valmistelu ja hybridisointiolosuhteet lieventävät isännän DNA-kontaminaation vaikutuksia kenttänäytteissä. Esiteltyä mikrosirua ja työnkulkua voidaan käyttää CNV:iden ja SNP:iden tunnistamiseen 95 prosentin tarkkuudella yhdellä hybridisaatiolla kenttänäytteissä, joissa on jopa 92 prosenttia ihmisen DNA-kontaminaatiota.

**Tulos**

Optimoitu mikrosirualusta genomisen vaihtelun tutkimiseen Plasmodium falciparum -kenttäpopulaatioissa.

**Esimerkki 1.1991**

103 SARS-CoV-isolaatista (101 ihmispotilasta ja 2 palmusivettiä) koostuvaa aineistoa tutkittiin genomin polymorfismin ja isolaattiluokituksen eri näkökohtien osalta. Yksittäisten nukleotidivariaatioiden (SNV:t) sekä lisäysten ja poistojen määrä ja jakautuminen "profiilin" suhteen määritettiin ja niistä keskusteltiin ("profiili" on sekvenssi, joka sisältää useimmin edustetun kirjaimen paikkaa kohti). Määritettiin substituutioluokkien jakautuminen koodonipaikoissa sekä synonyymiset ja ei-synonyymiset substituutiot annotoitujen isolaattien koodaavilla alueilla sekä aminohappo-ominaisuuksien muutokset (a.a.). Samanlainen analyysi suoritettiin kaikkien isolaattien piikkiproteiinille (joista 55 ennustettiin ensimmäistä kertaa). Ka/Ks-suhde vahvisti, että S-geeni oli altistunut darwinistiselle valinnalle viruksen siirtyessä eläimistä ihmisiin. Aineistosta saadut isolaatit luokiteltiin genomin polymorfismin ja genotyyppien mukaan. Genomipolymorfismi johtaa kahteen ryhmään, joista toisessa on vähän SNV:itä ja toisessa paljon SNV:itä ja joissa on jopa neljä alaryhmää insertioiden ja deletioiden osalta. Tunnistimme kolme yhdeksän fokuksen perusgenotyyppiä: TTTT/TTCGG, CGCC/TTCAT ja TGCC/TTCGT, joilla on neljä alatyyppiä. Molemmat ehdotetut luokittelut vastaavat uusia näkemyksiä mahdollisesta epidemiologisesta leviämisestä sekä tilassa että ajassa.

**Tulos**

SARS-CoV-genomin polymorfismi: Bioinformatiikan tutkimus

**Esimerkki 1.1992**

Koronavirukset aiheuttavat ihmisten hengitystieinfektioita ja tappavia keuhkokuumepesäkkeitä maailmanlaajuisesti. Infektiot käynnistyvät transmembraanisen piikki (S)-glykoproteiinin avulla, joka sitoutuu isännän reseptoreihin ja sulattaa virus- ja solukalvot. Ymmärtääksemme koronaviruksen kiinnittymisen oligosakkaridireseptoreihin molekyyliperustan määritimme kryo-EM-rakenteet koronaviruksen OC43 S-glykoproteiinitrimeristä eristettynä ja kompleksissa 9-O-asetyloidun sialiinihapon kanssa. Osoitamme, että ligandi sitoutuu nopealla kinetiikalla pintaan paljastuneeseen uraan ja vuorovaikutukset tunnistetussa kohdassa ovat välttämättömiä S-viruksen välittämälle pääsylle isäntäsoluihin, mutta vapaa monosakkaridi ei aiheuttanut fusogeenisiä konformaatiomuutoksia. Reseptorin kanssa vuorovaikutuksessa oleva kohta on konservoitunut kaikissa koronaviruksen S-glykoproteiineissa, jotka sitoutuvat 9-O-asetyyli-sialogikaaneihin, ja sen arkkitehtuuri on samanlainen kuin koronaviruksen hemagglutiniiniesteraasien ja influenssaviruksen C/D-hemagglutiniiniesteraasifuusioglykoproteiinien ligandiin sitoutuvissa taskuissa. Tuloksemme osoittavat, että nämä virukset ovat kehittäneet samanlaisia strategioita sitoutuakseen sialoglykaaneihin kohdesolujen pinnalla. Käyttäjät voivat tarkastella, tulostaa, kopioida ja ladata tekstiä sekä louhia tällaisten asiakirjojen sisältöä akateemista tutkimusta varten noudattaen aina kaikkia käyttöehtoja:

**Tulos**

Rakenteellinen perusta ihmisen koronaviruksen kiinnittymiselle sialiinihapporeseptoreihin HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus

**Esimerkki 1.1993**

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin Echinacea purpurean kykyä ehkäistä rinovirus tyypin 39 (RV-39) infektiota. Neljäkymmentäkahdeksan aiemmin tervettä aikuista sai echinacea tai lumelääkettä, 2,5 ml 3 kertaa päivässä, 7 päivän ajan ennen RV-39:n intranasaalista inokulaatiota ja 7 päivää sen jälkeen. Oireet arvioitiin kliinisen sairauden arvioimiseksi. Virusviljely ja serologiset tutkimukset tehtiin rinovirusinfektion esiintymisen arvioimiseksi. Kaikkiaan 92 prosenttia echinacea-tutkimuksen saaneista ja 95 prosenttia lumelääkkeen saaneista oli saanut tartunnan. Flunssaa kehittyi 58 prosentille echinacean vastaanottajista ja 82 prosentille lumelääkkeen vastaanottajista ( , Fisherin tarkalla testillä). Echinacean antaminen ennen ja jälkeen rinovirukselle altistumisen ei P p ,114 vähentänyt infektioiden määrää; otoksen pienen koon vuoksi tilastollisella hypoteesin testauksella oli kuitenkin suhteellisen heikko teho havaita tilastollisesti merkitseviä eroja sairauksien esiintymistiheydessä ja vakavuudessa. Vilustuminen on ihmisten yleisin akuutti tartuntatauti. Flunssan ehkäiseminen immunisaatiolla ei ole käytännöllistä, koska monet flunssan aiheuttavat virukset ovat antigeenisesti erilaisia. Esimerkiksi rinoviruksilla, jotka aiheuttavat ∼40 prosenttia aikuisten vilustumisista, on 1100 antigeenistä serotyyppiä. Myös eri ja erillisiin perheisiin kuuluvat virukset, kuten koronavirus, parainfluenssavirus, hengitystiesynktiovirus, influenssavirus, adenovirus ja metapneumovirus, aiheuttavat vilustumista. Echinacea purpureasta, purppurankartiokukasta, saadut tuotteet ovat suosituimpia kasviperäisiä lääkkeitä Yhdysvalloissa. On arvioitu, että amerikkalaiset käyttävät yli 300 miljoonaa dollaria vuodessa näihin tuotteisiin [1], joita käytetään yleisesti itse flunssan ehkäisyyn ja hoitoon. 3

**Tulos**

Echinacea purpurea kokeellisen rinovirusflunssan ehkäisyyn.

**Esimerkki 1.1994**

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. The Microbiology of Respiratory System Infections. http://dx. Kädellisten ja ihmisten hengitystieinfektioita aiheuttavan ihmisen bocaviruksen (HBoV-1) muunnos 1 kuuluu Parvoviridae-heimoon, Parvovirinae-alatyypin sukuun, Bocaparvovirus-sukuun, sen löysi alun perin Tobias Allander 1 työryhmänsä kanssa vuonna 2005, ja se edustaa yhdessä kantojen HBoV-3 ja gorillan bocaviruksen kanssa lajia Primate bocaparvovirus 1. 2 HBoV-1:n löytäminen oli yksi niistä vuosituhannen ensimmäisellä vuosikymmenellä tehdyistä viruslöydöksistä, jotka perustuivat uusiin virusten löytämisjärjestelmiin, jotka oli kehitetty niiden tapausten huomattavan suuren määrän vähentämiseksi, joissa hengitystieinfektion kliinistä diagnoosia ei voitu vahvistaa taudinaiheuttajan osoittamisella. Viruksen alkuperäisen kuvauksen jälkeen on julkaistu valtava määrä kliinisiä tutkimuksia ja tapausraportteja, joita on täydennetty joillakin perustutkimusraporteilla. Valitettavasti HBoV-tutkimus perustuu edelleen kliinisiin tutkimuksiin ja tapausraportteihin ja niihin liittyviin soluviljelytutkimuksiin, sillä toistaiseksi ei ole löydetty eläinmallia.

**Tulos**

IHMISEN BOCAVIRUKSEN HENGITYSTIEINFEKTIOT

**Esimerkki 1.1995**

Koronaviruksen genomin manipulointi vieraiden geenien sisällyttämiseksi ja ilmentämiseksi on houkutteleva lähestymistapa geenien toimittamiseen ja rokotteiden kehittämiseen. Käyttämällä infektiivistä kloonausjärjestelmää, joka on hiljattain kehitetty lintujen koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virukselle (IBV), lisätyn vihreän fluoresoivan proteiinin (EGFP) geeni, tulikärpäslukiferaasigeeni ja useita isännän ja viruksen geenejä (eIF3f, SARS:n ORF6, Dengue-virus 1:n ydinproteiinigeeni) lisättiin IBV:n genomin eri kohtiin ja tutkittiin vaikutuksia geenien ilmentymiseen, viruksen elpymiseen ja stabiilisuuteen solukkoviljelmissä. Valitut virukset inokuloitiin myös kanan alkioihin vieraiden geenien ilmentymisen tutkimiseksi eri kudostasoilla. Tulokset osoittivat, että rekombinanttivirusten stabiilisuus riippuu itse vieraan geenin luontaisista ominaisuuksista sekä sijainnista, johon vieraat geenit on lisätty. Epävakaiden virusten osalta todettiin, että lisättyjen geenien ekspression menetys johtui lisätyn geenin ja jopa IBV:n runkosekvenssin suuresta deletoitumisesta. Tämä on lupaava järjestelmä koronaviruspohjaisten geeninsiirtovektorien ja rokotteiden kehittämiseksi koronavirusta ja muita virusinfektioita vastaan kanassa.

**Tulos**

Kohti lintujen koronavirukseen perustuvien virusvektoreiden rakentamista geenien toimittamista ja rokotteiden kehittämistä varten.

**Esimerkki 1.1996**

Gliasolujen käyttäytyminen ja myelinogeeniset ominaisuudet on dokumentoitu hyvin sen jälkeen, kun ne on siirretty eläinmalleissa alueille, joilla on kokeellisesti todettu fokaalinen demyelinaatio. Gliasoluvalmisteiden kyky remyelinoida tällaisissa malleissa ei kuitenkaan välttämättä osoita, että niiden siirto demyelinoiduille alueille kliinisessä taudissa onnistuisi. Yhtenä estävänä tekijänä tässä suhteessa on parempi ymmärrys ympäristöolosuhteista, jotka tukevat siirron välittämää remyelinaatiota. Tässä tutkimuksessa selvitimme, voisiko hiiren hepatiittiviruksen (MHV) aiheuttaman multippeliskleroosin (MS) mallin monimutkainen ja reaktiivinen keskushermostoympäristö tukea elinsiirron välittämää remyelinaatiota. Postnataalipäivän 1 hiiristä peräisin olevat striaatiaaliset hermosolujen esiasteet sidottiin gliasolulinjaan ja leimattiin. Immunohistokemiallinen värjäys osoitti, että tämä populaatio tuotti >93 % gliasoluja erilaistumisen jälkeen in vitro. Gliaalisesti sitoutuneiden esisolujen siirto MHV-infektoituneiden hiirten T8-selkäytimeen, joilla oli täydellinen takaraajahalvaus, johti solujen siirtymiseen jopa 12 mm:n päähän istutuskohdasta ja jopa 67 %:n aksonien uudelleen myelinisoitumiseen. Siirretyissä, remyelinoiduissa eläimissä oli noin 2Â enemmän aksoneita ventraalisen ja lateraalisen pylvään näytteeksi otetuilla alueilla kuin ei-siirretyissä eläimissä, mikä viittaa siihen, että remyelinointiin liittyy aksonien säästäminen. Lisäksi transplantaatio johti käyttäytymisen paranemiseen. Tässä tutkimuksessa osoitetaan ensimmäistä kertaa, että elinsiirron välityksellä tapahtuva remyelinaatio on mahdollista MHV-demyelinaatiomallin patogeenisessä ympäristössä ja että se liittyy liikuntakyvyn paranemiseen.

**Tulos**

Remyelinaatio, aksonien säästäminen ja liikuntaelimistön palautuminen gliaan sitoutuneiden esisolujen siirron jälkeen multippeliskleroosin MHV-malliin.

**Esimerkki 1.1997**

Tavoite Tarkoituksena on tarkastella järjestelmällisesti näyttöä hengitystievirusten leviämisen keskeyttämiseen tai vähentämiseen tähtäävien fyysisten toimenpiteiden tehokkuudesta. Tietolähteet Cochrane Library, Medline, OldMedline, Embase ja CINAHL ilman kieli- tai julkaisurajoituksia. Aineiston valinta Tutkimukset kaikista hengitystievirusten leviämisen estämiseen tähtäävistä toimenpiteistä (eristäminen, karanteeni, sosiaalinen etäisyys, esteet, henkilökohtainen suojautuminen ja hygienia). Tutkimusasetelmien haku sisälsi satunnaistetut tutkimukset, kohortti-, tapaus- ja kontrollitutkimukset, ristikkäistutkimukset, ennen ja jälkeen -tutkimukset sekä aikasarjatutkimukset. Kun otsikot, tiivistelmät ja kokotekstiartikkelit oli ensimmäisenä suodattimena tarkastettu, loput tutkimukset arvioitiin standardoidulla lomakkeella. Satunnaistettujen tutkimusten harhan riski arvioitiin allokaatiosekvenssin muodostamisen, allokaation salaamisen, sokeuden ja seurannan osalta. Satunnaistamattomat tutkimukset arvioitiin mahdollisten sekoittavien tekijöiden esiintymisen kannalta, ja ne luokiteltiin pieneen, keskisuureen tai suureen harhan riskiin. Tietojen synteesi Mukaan otettiin 58 asiakirjaa 59 tutkimuksesta. Tutkimusten laatu oli heikko kaikkien neljän satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen ja useimpien satunnaistettujen kontrolloitujen klusteritutkimusten osalta; havainnointitutkimusten laatu oli vaihteleva. Kuuden tapaus-verrokkitutkimuksen meta-analyysi osoitti, että fyysiset toimenpiteet ovat erittäin tehokkaita estämään vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän leviämistä: käsienpesu yli 10 kertaa päivässä (odds ratio 0,45, 95 %:n luottamusväli 0,36-0,57; hoidon tarpeellinen määrä = 4, 95 %:n luottamusväli 3,65-5.).52), maskien käyttö (0,32, 0,25-0,40; NNT=6, 4,54-8,03), N95-naamarien käyttö (0,09, 0,03-0,30; NNT=3, 2,37-4,06), käsineiden käyttö (0,43, 0,29-0,65; NNT=5, 4.15-15,41), suojavaatteiden käyttö (0,23, 0,14-0,37; NNT=5, 3,37-7,12) ja käsienpesu, naamarit, käsineet ja suojavaatteet yhdessä (0,09, 0,02-0,35; NNT=3, 2,66-4,97). Yhdistelmä oli tehokas myös estämään influenssan leviämistä kotitalouksien sisällä. Laadukkaimmat satunnaistetut klusteritutkimukset osoittivat, että hengitystievirusten leviämistä voidaan ehkäistä hygieniatoimenpiteillä nuoremmilla lapsilla ja kotitalouksissa. Näyttöä siitä, että epämukavammat ja kalliimmat N95-maskit olisivat parempia kuin yksinkertaiset kirurgiset naamarit, oli vähän, mutta ne aiheuttivat ihoärsytystä. Viruslääkkeiden tai antiseptisten aineiden lisäämisellä tavanomaiseen käsienpesuun hengitystiesairauksien vähentämiseksi saavutettava lisävaikutus on edelleen epävarma. Maailmanlaajuisia toimenpiteitä, kuten seulontaa maahantulosatamissa, ei arvioitu asianmukaisesti. Sosiaalisen etäisyyden säilyttämisen tehokkuudesta oli vain vähän näyttöä, erityisesti jos se liittyy altistumisriskiin - eli mitä suurempi riski, sitä pidempi etäisyysjakso. Johtopäätös Joidenkin hengitystievirusten leviämisen keskeyttämiseen tai vähentämiseen tähtäävien toimenpiteiden rutiininomainen pitkäaikainen toteuttaminen saattaa olla vaikeaa. Monet yksinkertaiset ja edulliset toimenpiteet vähentävät kuitenkin hengitystievirusten leviämistä. Olisi investoitava enemmän resursseja sen tutkimiseen, mitkä fyysiset toimenpiteet ovat tehokkaimpia, joustavimpia ja kustannustehokkaimpia keinoja akuuttien hengitystieinfektioiden vaikutusten minimoimiseksi.

**Tulos**

Fyysiset toimenpiteet hengitystievirusten leviämisen keskeyttämiseksi tai vähentämiseksi: systemaattinen katsaus.

**Esimerkki 1.1998**

Shiga-toksiinit (Stx1 ja Stx2) ovat enterohemorragisen Escherichia coli -bakteerin (EHEC) tärkeimmät virulenssitekijät. EHEC on elintarvikkeiden välityksellä tarttuva patogeeni, joka aiheuttaa ripulia, verenvuotokoliitin ja hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida Stx2:n vasta-aineita, jotka on saatu rekombinantilla Stx2B-alayksiköllä immunisoitujen munivien kanojen munankeltuaisista. Seerumissa havaittiin korkea spesifinen vaste 25 päivää ensimmäisen immunisoinnin jälkeen, ja IgY-vasta-aineet uutettiin 47. päivänä ja puhdistettiin munankeltuaisesta. Kokonais-IgY-pitoisuudeksi saatiin 0,84 mg/ml munankeltuaista, josta 8 % oli antigeenispesifisiä. Anti-Stx2B IgY:n kykyä tunnistaa Stx2B ja Stx2 joko kiinteässä faasissa tai liuoksessa arvioitiin ja verrattiin anti-Stx2B-kanin vasta-aineisiin Western blotting- ja ELISA-menetelmillä. IgY:n suojaava teho Stx2:tä vastaan määritettiin in vitro- ja in vivo -kokeilla. Tulokset osoittavat, että IgY pystyi tunnistamaan Stx2B:n ja Stx2:n denaturoiduissa olosuhteissa, kiinnittyneenä kiinteään faasiin ja vapaana liuoksessa. Anti-Stx2B IgY pystyi tehokkaasti estämään Stx2:n biologisen aktiivisuuden Vero-soluissa ja suojaamaan hiiriä Stx2-haasteelta. Tiedot viittaavat siihen, että kanojen immunisointi Stx2B:llä voisi olla strategia, jonka avulla voitaisiin saada edullisesti suhteellisen suuria pitoisuuksia anti-Stx2-munankeltuaisen IgY:tä, joka kykenee neutraloimaan Stx2:n tappavan aktiivisuuden. IgY-teknologia voisi olla hyödyllinen väline EHEC-infektion tutkimuksessa, diagnosoinnissa ja hoidossa.

**Tulos**

Shiga-toksiini 2 B-alayksikön vasta-aineet kananmunan keltuaisesta: Eristäminen, puhdistus ja neutralointitehokkuus

**Esimerkki 1.1999**

Tässä asiakirjassa ehdotamme ja analysoimme ei-autonomista saalistaja-saalismallia, jossa saaliissa on tauti ja jossa taudin leviämisen itämisaika on diskreetti. Differentiaalisten epätasa-arvojen teorian avulla löydämme riittävät ehdot järjestelmän pysyvyydelle. Lisäksi käytämme Ljapunovin funktionaalista menetelmää saadaksemme riittävät ehdot järjestelmän globaalille asymptoottiselle stabiilisuudelle. Havaitsemme, että inkubaatioviive ei vaikuta järjestelmän pysyvyyteen. Inkubaatioviive vaikuttaa kuitenkin järjestelmän positiivisen jaksollisen ratkaisun globaaliin stabiilisuuteen. Vahvistaaksemme analyyttisiä tuloksia ja saadaksemme lisää tietoa järjestelmän käyttäytymisestä suoritamme joitakin numeerisia simulaatioita autonomisista ja ei-autonomisista järjestelmistä aikaviiveen kanssa ja ilman aikaviivettä. Havaitsemme, että inkubointiviiveen suuruuden asteittaisen kasvun vuoksi autonominen järjestelmä kehittää rajasyklin värähtelyä Hopf-bifurkaation kautta, kun taas vastaava ei-autonominen järjestelmä osoittaa kaoottista dynamiikkaa kvasiperiodisten värähtelyjen kautta. Sovellamme epälineaarisen dynamiikan perustyökaluja, kuten Poincaré-jaksoa ja maksimaalista Ljapunovin eksponenttia, vahvistaaksemme järjestelmän kaoottisen käyttäytymisen.

**Tulos**

Kaaos ei-autonomisessa ekoepidemiologisessa mallissa, jossa on viive.

**Esimerkki 1.2000**

Kahden esiaste T-solulymfoomatapauksen ja 37 perifeerisen T-solulymfoomatapauksen reaktiivisuutta tutkittiin monoklonaalisen vasta-aineen (mAb) HML-1:n kanssa, joka tunnistaa ihmisen suoliston T-lymfosyytit mutta ei imusolmukkeiden T-soluja. Yhtä lukuun ottamatta kaikissa tutkituissa lymfoomissa kasvainsolut eivät reagoineet mAb HML-1:n kanssa. HML-1+-lymfooma oli ainoa kasvain, joka oli paikallistunut pääasiassa ohutsuolen epiteeliin ja lamina propriaan, ja se liittyi haavaiseen jejunitis jejunitikseen ja keliakiaan. Tämä tulos viittaa siihen, että HML-1+-lymfooma oli peräisin suolen limakalvon T-lymfosyyteistä, ja se eroaa esiasteen T-solulymfoblastisista lymfoomista sekä nodaalisista ja ihon perifeerisistä T-solulymfoomista.

**Tulos**

Alustava tiedonanto SUOLISUOLI-MUKOSA-AASSOSIOITUNEISTA T-SOLUISTA AIHEUTUVAN T-SOLU-LYMPHOMA- LUOKAN TUNNISTAMINEN

**Esimerkki 1.2001**

Kuvaamme vesipuhvelissa (Bubalus bubalis) havaitun naudan koronaviruksen (BCoV) isäntäalueen muunnoksen eristämisen, biologisen ja geneettisen karakterisoinnin. Virus osoitettiin tavanomaisilla ja reaaliaikaisilla RT-PCR-määrityksillä kahden 20 päivän ikäisen, vakavaan suolitulehdukseen kuolleen puhvelinvasikan suolen sisällöstä ja 17 muun ripulista kärsivän puhvelinvasikan ulosteesta. Viruksen eristäminen, hemagglutinaatio ja reseptoreita tuhoava entsyymiaktiivisuus osoittivat, että puhvelin koronavirus (BuCoV) on läheistä sukua BCoV:lle, mutta sillä on joitakin erilaisia biologisia ominaisuuksia. BuCoV:n RNA:n 3′-pään (9,6 kb) sekvenssi- ja fylogeneettiset analyysit paljastivat ryhmän 2 koronaviruksille tyypillisen genomisen organisaation. Lisäksi BuCoV:n ja BCoV:n välinen geneettinen etäisyys osoittautui samaksi tai jopa suuremmaksi kuin muiden märehtijöiden koronavirusten ja BCoV:n välinen etäisyys. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tietomme tukevat sellaisen BCoV:n isäntäalueelle sijoittuvan muunnoksen olemassaoloa, joka liittyy puhvelien suolitulehdukseen.

**Tulos**

Biologinen ja geneettinen analyysi vesipuhvelin (Bubalus bubalis) vasikoista eristetystä naudan kaltaisesta koronaviruksesta.

**Esimerkki 1.2002**

Isännän vastustuskyky virusinfektiota vastaan edellyttää tyypin I (a/b) ja II (g) interferonin (IFN) tuotantoa. Toinen tärkeä puolustusmekanismi on makroautofagian (tässä autofagia) hajottava toiminta, jota välittää evoluutiossa konservoituneiden autofagiaproteiinien (Atg) koordinoitu toiminta. Osoitamme, että Atg5-Atg12/Atg16L1-proteiinikompleksi, jonka aiempi tunnettu tehtävä on autofagosomien muodostaminen, on välttämätön IFNg-välitteisessä isännän puolustuksessa hiiren norovirusinfektiota (MNV) vastaan. Tärkeää on, että IFNg:n suora viruksenvastainen vaikutus MNV:tä vastaan makrofageissa edellytti Atg5-Atg12:ta, Atg7:ää ja Atg16L1:tä, mutta ei autofagian induktiota, lysosomaalisten proteaasien hajottavaa aktiivisuutta, autofagosomien ja lysosomien fuusioitumista tai Atg8-prosessoivaa proteiinia Atg4B. IFNg esti Atg5-Atg12/Atg16L1:n kautta kalvomaisen sytoplasmisen MNV:n replikaatiokompleksin muodostumisen, johon Atg16L1 lokalisoitui. Näin ollen Atg5-Atg12/Atg16L1-kompleksilla on keskeinen, ei-degradatiivinen rooli IFNg:n välittämässä viruksenvastaisessa puolustuksessa, mikä osoittaa, että monisoluiset organismit ovat kehittyneet käyttämään autofagian reittikoneiston osia kasettimaisesti isännän puolustuksessa.

**Tulos**

Artikkeli Atg5-Atg12/ Atg16L1-autofagian proteiinikompleksin ei-hajoava rooli interferoni gamman antiviraalisessa aktiivisuudessa

**Esimerkki 1.2003**

Kirjallisuuskatsaus osoittaa, että toistaiseksi on tehty vain vähän tutkimuksia sen arvioimiseksi, miten uudet suurnopeusrautatielinjat vaikuttavat matkailun indikaattoreihin. Vuonna 2012 Chenin ja Haynesin kehittämää monimuuttujaista paneelianalyysia sovellettiin Kiinan alueisiin HSR:n vaikutuksen kvantifioimiseksi matkailutuotantoon. Kiinan kokemukset vahvistivat, että vuosina 1999-2010 kehittyvillä suurnopeusjunayhteyksillä oli merkittäviä myönteisiä vaikutuksia matkailun lisäämiseen Kiinassa. Sen jälkeen Euroopassa ei ole testattu vastaavaa empiiristä työkalua. Tämän asiakirjan tavoitteena on analysoida ja validoida tämän välineen soveltuvuus suurnopeusjunien vaikutusten empiiriseen arviointiin Espanjan matkailuun vuosina 1999-2014 ja täydentää edellä mainittua mallia matkailutietokannalla. Espanja, jossa on yli 20 vuoden kokemus HSR-verkon käytöstä ja jossa on Euroopan pisin HSR-verkko (2 900 km), tarjoaa hyvän skenaarion mallin soveltamiseen, koska Espanjan matkailualan osuus bruttokansantuotteesta (BKT) on 10,2 prosenttia. Tulokset osoittavat selvästi, että tiettyjen Espanjan matkailutuotosten kehityksen ja HSR-verkon rakentamisen välillä on suora yhteys. Kirjoittajat suosittelevat kuitenkin tulevaa uutta tutkimusta joidenkin muuttujien rajoituksista, kuten matkailun tuotoksen tyypistä tai vaihtoehtoisten selittävien indikaattoreiden huomioon ottamisesta.

**Tulos**

ScienceDirect HSR-verkon vaikutusten arviointi Espanjan matkailuun: monimuuttujaiseen paneelitietoanalyysiin perustuva lähestymistapa - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). Vertaisarviointi CIT 2016 -tapahtuman järjestelytoimikunnan vastuulla.

**Esimerkki 1.2004**

Taustaa. Keuhkokuumeesta kärsivien lasten ylähengitysteiden (URT) patogeenin tunnistamisen etiologinen johtopäätös on epäselvä. Sen selvittämiseksi, voisiko viruskuormitus antaa näyttöä keuhkokuumeen kausaalisuudesta, vertasimme viruskuormitusta Maailman terveysjärjestön määrittelemää vakavaa ja erittäin vakavaa keuhkokuumetta sairastavien lasten URT:ssä ja iänmukaistettujen yhteisön kontrolliryhmien viruskuormaa. Menetelmät. Yhdeksässä kehitysmaakohteessa testattiin keuhkokuumeesta kärsivien ja keuhkokuumetta sairastamattomien lasten nenänielu-/nielurisatäytteet kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla 17 viruksen varalta. Viruskuormituksen ja tautitilanteen yhteyttä arvioitiin logistisella regressiolla. Vastaanottajan toimintaominaiskäyrät (ROC) muodostettiin optimaalisen erottelevan viruskuormituksen raja-arvojen määrittämiseksi. Viruskuorman tiheysjakaumat piirrettiin. Tulokset. Keskimääräinen viruskuormitus oli 7 viruksen osalta suurempi tapauksilla kuin kontrolleilla. Viruskuormitusjakauma oli kuitenkin huomattavasti päällekkäinen tapausten ja kontrollien välillä kaikkien virusten osalta. ROC-käyrät optimaalisen viruskuorman raja-arvon määrittämiseksi tuottivat kaikkien virusten osalta pinta-alan <0,80, mikä viittaa heikkoon tai tyydyttävään erottelukykyyn tapausten ja kontrollien välillä. Kuolemaan johtaneiden ja erittäin vakavien keuhkokuumetapausten viruskuormitus ei ollut korkeampi kuin vähemmän vakavien tapausten viruskuormitus useimpien virusten osalta. Päätelmät. Vaikka keuhkokuumetapauksissa havaittiin joidenkin virusten osalta korkeampia viruskuormia kuin kontrolleissa, URT-näytteiden viruskuormituksen käyttökelpoisuus viruspneumonian määrittelyssä oli epäselvä. Analyysiamme rajoitti se, että viruskeuhkokuumeelle ei ollut kultaista standardia. Asiasanat: keuhkokuume; viruskuorma; virustiheys; RSV; PERCH. Viruspneumonian diagnosoinnissa ylähengitysteiden (URT) näytteistä on tullut yleisin näytetyyppi niiden logistisesti helpon keräilyn vuoksi [1, 2]. Virusten toteaminen URT-näytteistä on kuitenkin vähän spesifistä, sillä tämä löydös saattaa yksinkertaisesti kuvastaa URT-infektiota, johon ei ole osallistunut alempia hengitysteitä, tai sattumanvaraista oireetonta tai aiempaa infektiota [2] [3] [4] . Mahdollinen ratkaisu siihen, että pelkkä viruksen esiintymisen tai puuttumisen toteaminen keuhkokuumepotilaiden URT-näytteestä ei ole spesifistä, on selvittää, voidaanko viruksen tiheyden perusteella URT-näytteessä erottaa paremmin sen aiheuttava rooli keuhkokuumeessa. On raportoitu, että korkeampi patogeenikuorma URT:ssä on yhteydessä keuhkokuumeeseen sekä Streptococcus pneumoniae S U P P L E M E N T A R T I K L I E

**Tulos**

Clinical Infectious Diseases Clinical Infectious Diseases ® 2017;64(S3):S337-46 Liittyykö ylempien hengitysteiden korkeampi viruskuormitus vakavaan keuhkokuumeeseen? PERCH-tutkimuksen tulokset

**Esimerkki 1.2005**

Sen jälkeen, kun yli puolitoista vuosikymmentä sitten havaittiin, että geneettisesti muokattua DNA:ta voidaan toimittaa rokotteen muodossa ja saada aikaan immuunivaste, on edistytty huomattavasti tämän alustan biologisen perusrakenteen ymmärtämisessä. Prekliinisissä mallijärjestelmissä on saatu paljon tietoa, ja kliinisessä tutkimuksessa on havaittu pysyvämpiä soluvasteita ja johdonmukaisempia vasta-ainevasteita. Neljä DNA-rokotevalmistetta on äskettäin hyväksytty, kaikki eläinlääketieteen alalla. Nämä tulokset viittaavat tämän teknologian tuottavaan tulevaisuuteen, kun kliinisiin tutkimuksiin tuodaan yhä optimoidumpia konstruktioita, parempia koesuunnitelmia ja parempia alustoja. DNA-rokotteet nousivat tieteelliseen valokeilaan 1990-luvun alussa. Tang ja Johnston kuvailivat DNA:n kuljettamista hiirten ihoon "geenitykillä", jolla pyrittiin kuljettamaan ihmisen kasvuhormonia geeniterapiana 1 . Kirjoittajat katsoivat, että tämä voisi olla käyttökelpoinen tekniikka vasta-ainevasteiden synnyttämiseksi tiettyjä siirtogeenituotteita vastaan. Samaan aikaan Cold Spring Harbor Laboratorion vuotuisessa rokotekokouksessa vuonna 1992 pidetyssä kolmessa esitelmässä kerrottiin DNA-vektoreiden käytöstä sekä humoraalisten että soluvälitteisten immuunivasteiden aikaansaamiseksi in vivo patogeenejä tai kasvainantigeenejä vastaan. Margaret Liu ja hänen kollegansa lääkeyhtiö Merckissä kertoivat, että "alastomia" plasmideja ruiskutettiin lihakseen immunogeenien levittämiseksi, jotka synnyttäisivät immuunivasteen influenssaviruksen antigeenejä vastaan hiirissä 2 . Samoin Robinson kuvaili DNA-plasmidien kykyä saada aikaan immuunivaste influenssaviruksen antigeenejä vastaan 3 . Weinerin esityksessä kuvattiin HIV-antigeenejä tai kasvainantigeenejä sisältävien plasmidien kykyä tuottaa immuunivasteet ja suojaa kasvainhaasteelta hiirillä 4 . Vaikka missään näistä tutkimuksista ei käytetty samaa antotapaa, formulaatiota tai plasmidia, ne yhdessä antoivat tiedeyhteisölle näyttöä siitä, että tätä yksinkertaista tekniikkaa voitaisiin kehittää immunisaatioalustaksi.

**Tulos**

DNA-rokotteet: valmiita prime time -aikaan? NIH-PA Tekijän käsikirjoitus

**Esimerkki 1.2006**

Newcastlen tautivirusta (NDV) ja hanhien parvovirusta (GPV) pidetään kahtena tärkeimmistä ja yleisimmistä hanhia infektoivista viruksista. Tässä tutkimuksessa tuotimme rekombinanttisen rmNA-VP3:n, joka ilmentää GPV:n VP3:a. Rokotevektorina käytimme muunnettua hanhista peräisin olevaa NDV NA-1:tä vaihtamalla F-proteiinin monibasisen pilkkoutumiskohdan motiivi RRQKR↓F dibasiseen motiiviin GRQGR↓L kuten avirulentissa LaSota-kannassa. VP3-proteiinin ilmentyminen rmNA-VP3-infektoiduissa soluissa havaittiin immunofluoresenssilla ja Western blot -määrityksellä. Geneettistä stabiilisuutta tutkittiin sarjapassagoimalla 10 kertaa 10 päivän ikäisissä alkioiduissa SPF-kananmunissa. RmNA-VP3:lla inokuloidut untuvikot eivät osoittaneet ilmeisiä taudin oireita ja kehittivät voimakkaan GPV- ja NDV-neutraloivan vasta-ainevasteen. Tämä on ensimmäinen tutkimus, joka osoittaa, että rekombinantti NDV:llä on potentiaalia toimia kaksiarvoisena elävänä rokotteena hanhen parvovirus- ja Newcastlen tautivirustartuntaa vastaan linnuissa.

**Tulos**

Hanhen parvoviruksen VP3-proteiinia ilmentävän rekombinantti-genotyypin VII Newcastlen tautiviruksen tuottaminen ja arviointi kaksiarvoiseksi rokotteeksi hanhenpoikasilla.

**Esimerkki 1.2007**

Taustaa: Alukkeiden yhdistäminen haluttujen kohteiden monistamiseksi ja ei-toivottujen ristireaktioiden välttämiseksi voi olla yhdistelmähaaste. Spesifisyyden ja sulkeutuvuuden tehokas ennustaminen multipleksoitujen alukkeiden ja TaqMan®/Luminex®-koettimien avulla on kriittinen vaihe PCR-suunnittelussa. Tulokset: Koodi on kuvattu kaikkien sellaisten alukkeiden ja koettimien yhdistelmien tunnistamiseksi parittomien ja järjestämättömien ehdokkaiden luettelosta, joiden pitäisi tuottaa tuote. Se ennustaa ja poimii kaikki suuren sekvenssitietokannan amplikonisekvenssit alukkeiden ja koettimien luettelosta sallien degeneroituneet emäkset ja käyttäjän määrittelemät alukkeen ja kohteen yhteensopimattomuuden toleranssin tasot. TaqMan®/Luminex®-koettimien osumat amplikonit näytetään, ja tuotteet voidaan merkitä NCBI:n geenitiedoilla. Fragmenttien pituusjakaumat lasketaan elektroforeettisen geelin kaistakuvioiden ennustamiseksi. Simulate\_PCR on ainoa vapaasti saatavilla oleva ohjelmisto, joka voidaan ajaa komentoriviltä korkean läpimenon sovelluksia varten ja joka voi laskea kaikki tuotteet suurista alukkeiden ja koettimien luetteloista verrattuna suureen sekvenssitietokantaan, kuten nt. Se ei vaadi ennakkotietoa siitä, miten alukkeet tulisi parittaa. Degeneroituneet emäkset sallitaan, ja kokonaiset amplikonisekvenssit poimitaan ja merkitään geenitiedoilla. Esimerkkejä annetaan TaqMan®/Luminex® PCR-signatuurien sarjoista, joiden ennustetaan monistavan kaikkia HIV-1-genomeja, kaikkia Coronaviridae-heimon genomeja ja antibioottiresistenssigeenien ryhmää. Ohjelmisto on komentorivin perl-skripti, joka on vapaasti saatavilla avoimena lähdekoodina.

**Tulos**

Simulate\_PCR amplikonien ennustamiseen ja merkitsemiseen multipleksisistä, degeneroituneista alukkeista ja koettimista.

**Esimerkki 1.2008**

Tavoite: Tutkimuksemme tarkoituksena oli tarkastella alkuperäisiä korkean resoluution tietokonetomografialöydöksiä (HRCT) keuhkokuumepotilailla, joilla oli oletettu/laboratoriovarmistettu uusi sikaperäinen A(H1N1)-influenssavirusinfektio (S-OIV), ja havaita keuhkokuume aikaisemmin. Aineisto ja menetelmät: Tarkasteltiin 106 potilaan korkean resoluution TT-löydöksiä (HRCT), joilla oli oletettu/laboratoriovahvistettu uusi S-OIV (H1N1) -infektio. 106 potilasta jaettiin kahteen ryhmään sairauksien vakavan tilan mukaan. Molemmissa ryhmissä arvioitiin HRCT:ssä esiintyvien poikkeavuuksien kuvio (konsolidaatio, lasimaasälpä, kyhmyt ja verkkomuodostumat), jakautuminen ja laajuus. Potilaiden oireiden alkamispäivämäärät kirjattiin ylös. Tulokset: Yleisimmät TT-löydökset potilailla olivat yksi- tai molemminpuoliset multifokaaliset epäsymmetriset lasimaasälvän opasiteetit (n = 29, 27,4 %), joihin liittyi yksi- tai molemminpuolinen konsolidoituminen (n = 50, 47,2 %). Konsolidaatio oli vallitsevasti peribronkovaskulaarista ja subpleuraalista. Konsolidaatioalueita löytyi pääasiassa keuhkojen taka-, keski- ja alaosista. Alkuperäisessä MDCT-kuvauksessa verkkomaisia opasiteetteja todettiin 6 tapauksessa. Taudin laajuus oli suurempi ryhmässä 1 potilailla, jotka tarvitsivat pitkälle vietyjä mekaanisia ventilaatioita, ja diffuusia osallistumista oli 19 potilaalla (63,3 %) ryhmän 1 potilaista ja vain 15/76 (19,7 %) ryhmän 2 potilaista (p < 0,01, 2 testiä). 106 potilaasta 20 tapauksessa (19 %) oli pieniä kahden- tai yksipuolisia pleuraeffuusioita. Yhdelläkään potilaalla ei ollut näyttöä hilus- tai mediastinaalisten imusolmukkeiden suurentumisesta tietokonetomografiassa, joka tehtiin potilaan tullessa sairaalaan tai myöhemmin. Päätelmät: S-OIV-infektiota sairastavien potilaiden yleisimmät röntgen- ja tietokonetomografialöydökset ovat yksi- tai molemminpuoliset lasimaasälvän sameudet, joihin liittyy tai ei liity fokaalisia tai multifokaalisia konsolidoituneita alueita. Henkilökohtaisessa tietokonetomografiassa lasimaasälpäiset opasiteetit jakautuivat pääasiassa peribronkovaskulaarisesti ja subpleuraalisesti. CT:llä on tärkeä rooli vakavan S-OIV (H1N1) -taudin varhaisessa tunnistamisessa.

**Tulos**

Keuhkokuume sian uuden A(H1N1)-influenssaviruksen aiheuttamassa infektiossa: Korkean resoluution CT-löydökset

**Esimerkki 1.2009**

Vaikeasti hoidettavien infektioiden määrä lisääntyy sairaaloissa kaikkialla maailmassa. Infektioiden rajoittaminen ja potilaille optimaalisten lääkehoitojen tarjoaminen edellyttävät kantojen oikea-aikaista tunnistamista sekä virulenssin ja lääkeresistenssin profilointia. Lisäksi ennaltaehkäisevät toimenpiteet, jotka perustuvat toistuvien infektioiden ympäristölähteiden (esim. saastuneiden lavuaarien) tunnistamiseen ja tartuntaketjujen (eli kuka tartuttaa kenet) rekonstruointiin, voisivat auttaa vähentämään sairaalainfektioiden esiintyvyyttä. WGS voisi olla avain näiden kysymysten ratkaisemiseen. WGS:n käyttöönotto kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin ollut hidasta. Joitakin suuria tieteellisiä ja logistisia haasteita on ratkaistava, ennen kuin WGS:n mahdollisuudet kliinisessä mikrobidiagnostiikassa toteutuvat. Tässä katsauksessa yksilöidään tärkeimmät pullonkaulat, jotka on ratkaistava, jotta WGS:n avulla voidaan rutiininomaisesti tehdä kliinisiä toimenpiteitä, ja käsitellään mahdollisia ratkaisuja. Suuren läpimenotehon sekvensointitekniikoiden kehittymisen ansiosta kahden viime vuosikymmenen aikana mikrobien genomien tuottamista ei enää pidetä erityisen haastavana eikä kalliina. Tämän seurauksena kokogenomisekvensointia (WGS) (ks. sanasto) on pidetty diagnostiikan ilmeisenä ja väistämättömänä tulevaisuutena useissa katsauksissa ja mielipidekirjoituksissa vuodesta 2010 lähtien [1] [2] [3] [4] . Yhteisössä vallitsevasta innostuksesta huolimatta WGS-diagnostiikkaa ei ole vielä otettu laajasti käyttöön kliinisessä mikrobiologiassa, mikä saattaa vaikuttaa ristiriitaiselta niiden nykyisten sovellusten kanssa, joihin WGS:llä on valtava potentiaali ja joita käytetään jo laajasti akateemisessa kirjallisuudessa. WGS:n yleisiä sovelluksia diagnostisessa mikrobiologiassa ovat muun muassa isolaattien karakterisointi, mikrobilääkeresistenssin (AMR) profilointi sekä toistuvien infektioiden ja potilaiden välisten tartuntojen lähteiden selvittäminen. Kaikilla näillä on ilmeinen kliininen merkitys, ja ne tarjoavat tapaustutkimuksia, joissa WGS voisi periaatteessa antaa lisätietoa ja jopa korvata tavanomaisilla kliinisen mikrobiologian tekniikoilla saadun tiedon. Tässä katsauksessa toistetaan WGS:n mahdollisuudet kliinisessä mikrobiologiassa, mutta myös sen nykyiset rajoitukset, ja ehdotetaan mahdollisia ratkaisuja joihinkin rutiininomaisen käyttöönoton tärkeimpiin pullonkauloihin. Väitämme erityisesti, että perustutkimusta varten kehitettyjen nykyisten WGS-putkien soveltaminen ei todennäköisesti tuota tarvittavia nopeita ja vankkoja työkaluja ja että kliinisessä WGS-tutkimuksessa tarvitaan uusia erityisiä lähestymistapoja. Yksinkertaisimmillaan WGS:ää voidaan käyttää kliinisen isolaatin luonnehtimiseen, jolloin saadaan tietoa todennäköisestä lajista ja/tai alatyypistä ja mahdollistetaan tietyn sekvenssin fylogeneettinen sijoittaminen suhteessa jo olemassa olevaan isolaattiryhmään. WGS-pohjainen kantojen tunnistaminen antaa huomattavasti paremman resoluution Kohokohdat Periaatteessa WGS voi tuottaa erittäin tärkeää tietoa kliinisen mikrobiologian kannalta lähes reaaliajassa fenotyyppitestauksesta tautipesäkkeiden seurantaan. Tästä lupauksesta huolimatta WGS:n käyttöönotto kliinisessä tutkimuksessa on kuitenkin toistaiseksi ollut vähäistä, ja tuleva käyttöönotto on todennäköisesti hidas prosessi. WGS:n tarjoaman tiedon lisääntyminen voi aiheuttaa ristiriitoja perinteisten mikrobiologisten käsitteiden ja tyypitysjärjestelmien kanssa. Alenevat sekvensoinnin raakakustannukset eivät ole johtaneet bakteerien genomien kokonaiskustannusten alenemiseen, vaan ne ovat pysyneet vakaina. Nykyiset tutkimusputket eivät sovellu kliiniseen käyttöön, ja olisi kehitettävä räätälöityjä kliinisiä putkia.

**Tulos**

Teoriasta käytäntöön: Koko genomin sekvensoinnin (WGS) siirtäminen klinikalle.

**Esimerkki 1.2010**

Hengitystieinfektioita aiheuttavien viruspatogeenien luotettava ja nopea havaitseminen tarjoaa lääkäreille useita etuja potilaiden hoidossa ja tautipesäkkeiden hallinnassa. Luminexin hengitystieviruspaneelin (RVP) määrityksen on osoitettu olevan vertailukelpoinen tai jopa parempi kuin viljelytutkimukset/suorat fluoresenssivasta-ainemääritykset (DFA) ja nukleiinihappotestit, joita käytetään hengitystievirusinfektioiden diagnosointiin. Kehitimme multipleksisen epäsymmetrisen käänteisen transkription (RT)-PCR-määrityksen, jolla voidaan samanaikaisesti erottaa kaikki influenssa A -viruksen epidemian alatyypit. Monistetut tuotteet hybridisoitiin sähkökemiallisen DNA-anturin kanssa, ja tulokset saatiin automaattisesti. Sekä Luminex RVP -määrityksen että multiplex RT-PCRelektrokemiallisen DNA-anturin havaitsemisrajat (LoD) olivat 10 1 TCID 50 H1N1-virukselle ja 10 2 TCID 50 H3N2-virukselle. Multiplex RT-PCR-sähkökemiallisen DNA-anturin spesifisyysarviointi ei osoittanut ristireaktiivisuutta eri influenssa A -alatyyppien välillä tai muiden kuin influenssavirusten kanssa. Kaikkiaan testattiin 3098 hengitystietutkimusnäytettä, jotka oli kerätty keuhkokuumediagnoosin saaneilta padiatrisilta potilailta. Yli puolta (43, 53,75 %) influenssa A -virusten suhteen positiivisista näytteistä ei voitu tyypitellä edelleen Luminex RVP -määrityksellä. Jäljelle jääneistä 15 näytteestä, joita ei ollut tyypitelty, jotka eivät olleet hajonneet ja joiden määrä oli riittävä multiplex RT-PCR-sähkökemiallisen DNA-anturitestin suorittamiseen, kaikki (100 %) olivat H3N2-positiivisia. Näin ollen Luminex RVP -testin herkkyys influenssa A -virukselle oli 46,25 %, kun taas multiplex RT-PCR-sähkökemiallisen DNA-anturin herkkyys kliinisille H1N1- ja H3N2-näytteille oli 100 %. Multiplex RT-PCR-elektrokemiallisen DNA-anturin herkkyys lintujen H5N1-, H5N6-, H9N2- ja H10N8-viruksille oli 100 %, kun taas H7N9-viruksen herkkyys oli 85,19 %. Päätelmämme on, että multiplex RT-PCR-sähkökemiallinen DNA-anturi on luotettava menetelmä erittäin vaihtelevien influenssa A -virusten nopeaan ja tarkkaan havaitsemiseen hengitystieinfektioissa, ja sen havaitsemisherkkyys on suurempi kuin Frontiers in Microbiology | www.frontiersin.org 1 June 2018 | Volume 9 | Article 1405 Xu et al. Influenza A -virusten havaitseminen Frontiers in Microbiology | www.frontiersin.org 1 June 2018 | Volume 9 | Article 1405 Xu et al. Influenza A Viruses Detection Luminex xTAG assay. Influenssa A -virusten, erityisesti H3N2:n, korkea mutaatioprosentti epidemiakausien 2014-2016 aikana vaikuttaa voimakkaasti diagnoosiin. Tarvitaan tutkimus, johon osallistuu enemmän positiivisia näytteitä kaikista influenssa A -viruksen epidemian alatyypeistä, jotta määrityksen suorituskyky voidaan arvioida täysin.

**Tulos**

) Multiplex-asymmetrinen käänteinen transkriptio-PCR-määritys yhdistettynä sähkökemialliseen DNA-anturiin influenssa A:n samanaikaiseen havaitsemiseen ja alatyypin määrittämiseen Multiplex-asymmetrinen käänteinen transkriptio-PCR-määritys yhdistettynä sähkökemialliseen DNA-anturiin influenssa A -virusten samanaikaiseen havaitsemiseen ja alatyypin määrittämiseen

**Esimerkki 1.2011**

Tausta Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida multiplex PCR-analyysin soveltuvuutta aiheuttavien virusten havaitsemiseen lapsilla, joilla on kuumeisia kohtauksia. Menetelmät Tutkimus oli retrospektiivinen analyysi, jossa verrattiin tietoja multiplex-analyysiä edeltävältä ajalta (2009) ja rutiininomaisen hengitysteiden multiplex-analyysin käyttöönoton jälkeiseltä ajalta (2010-2013) kuumeisia kohtauksia sairastavilla lapsilla. Tulokset Tutkimukseen osallistui 200 kuumeisia kohtauksia sairastavaa lasta (keski-ikä 29,5 ± 1,4 kuukautta; 104 miestä). Vuonna 2009 mikrobiologiset testit (bakteeri-/sienitutkimukset) olivat positiivisia 10:llä lapsella 49:stä (20 %), kun taas vuosina 2010-2013 mikrobiologiset testit olivat positiivisia 74:llä lapsella 151:stä (49 %) (p < 0,01). Positiivisten virologisten tutkimusten osuus kasvoi 10:stä (20 %) vuonna 2009 73:een (48,3 %) vuosina 2010-2013 (p < 0,01). Multiplex-PCR-analyysi vahvisti virusinfektiot 52 tapauksessa 73:sta (71,2 %). Johtopäätös Rutiininomainen multipleksi-PCR-analyysi edistää hengitystievirusten havaitsemista lapsilla, joilla on kuumeinen kohtaus. Multiplex-analyysin tarkka rooli J.

**Tulos**

Multiplex-PCR-analyysin merkitys kuumeisia kohtauksia sairastavien lasten hoidossa odottaa vielä lisäselvityksiä.

**Esimerkki 1.2012**

Koronavirusinfektio liittyy jopa 5 prosenttiin hengitystiesairauksista. Koronavirusten 3C:n kaltaista proteaasia (3CL pro ) tarvitaan polyproteiinien proteolyyttiseen prosessointiin ja viruksen replikaatioon, ja se on lupaava kohde lääkkeiden kehittämiseksi koronavirusinfektioita vastaan. Suunnittelimme ja syntetisoimme neljä nitriilipohjaista peptidomimeettistä inhibiittoria, joilla on erilaiset N-terminaaliset suojaryhmät ja eripituiset peptidit, ja tutkimme niiden inhiboivaa vaikutusta vakavan akuutin hengitysoireyhtymän koronaviruksen 3CL pro:n entsymaattiseen aktiivisuuteen in vitro. Inhibiittoreiden IC 50 -arvot olivat välillä 4,6e49 mM, mikä osoittaa, että nitriilipäätteellä voidaan tehokkaasti inaktivoida 3CL pro:n autokleavageettinen prosessi. Paras inhibiittori, Cbz-AVLQ-CN, jossa on N-terminaalinen karbobentsyylioksiryhmä, oli w10 kertaa tehokkaampi kuin muut testatut inhibiittorit. Entsyymi-inhibiittorikompleksien kiderakenteet osoittivat, että nitriilipää estää 3CL pro:ta muodostamalla kovalenttisen sidoksen katalyyttisen Cys145-jäännöksen kanssa, kun taas AVLQ-peptidi muodostaa useita suotuisia vuorovaikutussuhteita S1eS4:n substraattia sitovien taskujen kanssa. Lisäksi osoitimme, että peptidomimeettinen inhibiittori Cbz-AVLQ-CN estää laajakirjoisesti ihmisen koronaviruskantojen 229E, NL63, OC43, HKU1 ja tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen 3CL pro:ta, kun IC 50 -arvot vaihtelevat 1,3-3,7 mM:n välillä, mutta kaspaasi-3:aa vastaan ei ole havaittavissa estoa. Yhteenvetona olemme osoittaneet, että nitriilipohjaiset peptidomimeettiset inhibiittorit ovat tehokkaita 3CL pro -virusta vastaan, ja ne inhiboivat monenlaisten koronavirusten 3CL pro -virusta. Tuloksemme antavat lisätietoa sellaisten lääkkeiden suunnittelusta, jotka voisivat toimia ensimmäisenä puolustuslinjana koronavirusinfektioita vastaan.

**Tulos**

Nitriilipohjaisten laajakirjoisten peptidomimeettisten inhibiittoreiden suunnittelu, synteesi ja kiteellinen analyysi koronaviruksen 3C:n kaltaisille proteaaseille

**Esimerkki 1.2013**

Cimicifuga-kasvien ainesosia on tutkittu laajasti, ja tärkeimmät aineenvaihduntatuotteet ovat 9,19-syklolanostaanitriterpenoidiglykosidit, joita esiintyy laajalti Cimicifuga-kasveissa, mutta ei muissa Ranunculaceae-suvun jäsenissä, ja joita pidetään Cimicifuga-suvun ominaispiirteinä. Tämäntyyppisillä triterpenoidiglykosideilla on useita tärkeitä biologisia vaikutuksia. Cimicifuga simplex Wormskista on eristetty yli 120 sykloartaanititerpeeniglykosidia. Tämän katsausartikkelin tavoitteena on tehdä yhteenveto kaikista tärkeimmistä C. simplexistä saatavilla olevaan tieteelliseen kirjallisuuteen perustuvista havainnoista keskittyen tunnistettuihin 9,19-syklolanostaanitriterpenoidiglykosideihin. Lisäksi käsitellään Cimicifuga spp. -suvun sykloartaanititerpeeniglykosideja koskevia biologisia tutkimuksia. Cimicifuga simplex; Ranunculaceae; Sykloartenolitriterpenoidisaponiinit; Biologiset vaikutukset [CLC-numero] R284, R965 [Asiakirjan koodi] A [Artikkelin tunniste] Näillä kirjoittajilla ei ole mitään eturistiriitoja ilmoitettavana. Julkaisija: Elsevier B.V. Kaikki oikeudet pidätetään ja biologisia näkökulmia. C. simplex, joka tunnetaan myös nimillä Ku lou ya gen ja Long yan gen, on tärkeä laji alkuperäisessä kiinalaisessa lääkkeessä Shengma. Kiinalaisessa perinteisessä lääketieteessä sitä on muiden Cimicifuga-lajien ohella käytetty lämmön poistamiseen, myrkyllisyyden lievittämiseen, ulkoisen patogeenin hajottamiseen, purkautumisen edistämiseen ja hengen nostamiseen [3] . Erilaisiin lääkinnällisiin sovelluksiin tarkoitetuissa kasvipohjaisissa formulaatioissa käytetään erilaisia valmistusmenetelmiä, kuten jauheita, alkoholiuutteita, vesiuutteita ja hunajalla käsiteltyjä pillereitä. C. simplexin juuria on käytetty päänsäryn, hammassäryn, aftan, kurkkukivun, tuhkarokon, peräsuolen ja kohdunlaskeuman hoitoon [11] . C. simplexin tärkeimmät biologisesti aktiiviset komponentit ovat sykloartenoli-titerpenoidisaponiineja, joilla on hyvä immunosuppressiivinen vaikutus [12] . C. simplex Wormsk. ex DC. (kiinaksi Shengma) on monivuotinen lehtipuuyrtti, joka on laajalti levinnyt Kiinassa [13] . Tällä hetkellä useat ryhmät ovat eristäneet Cimicifuga simplexistä yli 120 sykloartaanityyppistä triterpenoidia [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [23] [24] [25] [26] [27] , mukaan lukien sykloartanolityyppiset yhdisteet, 16,23-dionityyppi, shengmanoli-tyyppi, hydroshengmanoli-tyyppi, simifugeniinityyppi, simiacerogeniinityyppi ja simigenolityyppi. Näiden sykloartenoli-triterpenoidisaponiinien kemialliset rakenteet on esitetty kuvissa 1-7 ja lueteltu taulukossa 1 . Eristysjärjestelmä WU Lun, et al. / Chin J Nat Med, 2015, 13(2): 8189 -82 -C. simplex -kasvintuhoojasta peräisin olevien 9,19-syklolanostaanin triterpenoidiglykosidien kuvaus on esitetty kuvassa 8 .

**Tulos**

Cimicifuga simplexistä (Ranunculaceae) peräisin olevat sykloartenoli-triterpenoidisaponiinit ja niiden biologiset vaikutukset

**Esimerkki 1.2014**

Viimeaikainen Zika-epidemia Amerikassa, Ebola-epidemia Länsi-Afrikassa ja eläinperäisten uusien ja uudelleen ilmenevien infektioiden yleistyminen ja vaikutusten lisääntyminen ovat lisänneet vaatimuksia paremmasta varautumisesta kansanterveystapahtumien varhaiseen havaitsemiseen ja niihin reagoimiseen. Yhden terveydenhuollon lähestymistapoja, joissa korostetaan yhteistyötä ihmisten, eläinten ja ympäristön terveysalojen välillä tautien ehkäisyssä, varhaisessa havaitsemisessa ja niihin reagoimisessa, on pidetty keskeisenä strategiana. Seuraavassa tuodaan esiin kolme tärkeintä toimenpidettä, jotka ovat edistäneet One Health -ohjelman täytäntöönpanoa Keniassa.

**Tulos**

Tautien valvonta, tartunnanlevittäjä- ja eläintautipalvelut, maatalous-, kotieläin- ja kalastusministeriö.

**Esimerkki 1.2015**

Metsästävät ja haaskaavat eläimet altistuvat usein monille erilaisille taudinaiheuttajille. Teorian mukaan haaskaeläimiin erikoistuneiden eläinten immuunijärjestelmän olisi pitänyt muotoutua niiden valikoivien paineiden vaikutuksesta, jotka liittyvät mikrobien hyökkäyksistä selviytymiseen ravinnosta. Täplähyeenat (Crocuta crocuta) ovat kyvykkäitä metsästäjiä, jotka ovat hiljattain polveutuneet raatoja syövistä esi-isistä. Hyeenojen on dokumentoitu selviytyneen pernarutto- ja raivotautitartunnoista sekä useiden muiden virustautien puhkeamisesta, jotka ovat hävittäneet sympaattisten lihansyöjien populaatioita. Koska täplähyeenat ovat erittäin vastustuskykyisiä taudeille, tavoitteenamme oli selvittää, millaisia välineitä on käytettävissä täplähyeenojen immuunitoiminnan tutkimiseksi, ja käyttää näitä välineitä hyeenan vasta-ainevasteen dokumentoimiseksi immunisaatioon. Kotikissat (Felis catus) ovat hyeenojen lähimpiä fylogeneettisiä sukulaisia, joita on tutkittu yksityiskohtaisesti immunologisesti, ja oletimme, että kissan isotyyppispesifiset vasta-aineet reagoivat ristiin hyeenan immunoglobuliini-epitooppien kanssa. Käytimme ELISA- ja Western blot -menetelmiä testataksemme isotyyppispesifisten kissan vasta-aineiden spesifistä ristireaktiota hyeenan Ig-epitooppien kanssa. Hyeenan immunoglobuliinien raskaiden (IgA, IgG, IgM) ja kevyiden ketjujen molekyylipainot määritettiin proteiinielektroforeesilla, ja odotetusti ne olivat samanlaisia kuin kissan immunoglobuliinit. Kissan vasta-aineiden ristireaktiivisuuden validoimiseksi ja hyeenan humoraalisen vasteen dokumentoimiseksi kahdeksan täplähyeenaa immunisoitiin dinitrofenolikonjugoidulla keyhole limpet -hemosyaniinilla (DNP-KLH), ja seerumin DNP-vasta-aineita seurattiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA) vuoden ajan. Tässä tunnistettujen isotyyppispesifisten vasta-aineiden koko kirjo antaa eläinlääkäreille ja muille tutkijoille mahdollisuuden tehdä seuraavia asioita

**Tulos**

Hyeenan immunologisen työkalupakin kehittäminen

**Esimerkki 1.2016**

Taustaa: Kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden (COPD) pahenemisvaiheet liittyvät virusinfektioihin. Halusimme selvittää, liittyykö lasten hengitystievirusinfektio yhteisössä keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheita sairastavien potilaiden sairaalahoitoon. Menetelmät: Keräsimme tietoja 45 kuukauden ajalta Pohjois-Irlannin alueellisesta viruslaboratoriosta ja saman paikkakunnan yleissairaalasta. Tutkimme lasten ylähengitystieinfektioiden ja keuhkoahtaumatautiin liittyvien sairaalahoitojen välistä yhteyttä. Tutkimme myös koulujen lomien merkitystä. Tulokset: Lasten kaikkien virusinfektioiden esiintymistiheyden ja aikuisten COPD-sairaalahoitojen määrän välillä havaittiin korrelaatioita ðPo0:005Þ. Alaryhmäanalyysi osoitti erillisiä yhteyksiä influenssa A:n ðPo0:001Þ, influenssa B:n ðPo0:05Þ, adenoviruksen ðP ¼ 0:05Þ, hengitystieinfektioviruksen ðPo0:005Þ ja COPD-potilaiden sairaalahoitoon ottamisen välillä. Koulujen loma-ajan alkamista seuraavalla viikolla oli huomattavasti vähemmän COPD-sairaalahoitoja ðPo0:05Þ. Päätelmät: Kun lapset joutuvat sairaalahoitoon virusperäisen hengitystieinfektion vuoksi, aikuisten keuhkoahtaumatautihoitoon hakeutuminen lisääntyy. Tämä viittaa siihen, että keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheet liittyvät hengitystievirusepidemioihin. Kun lapset ovat koululomalla, keuhkoahtaumatautiin sairastuneiden määrä vähenee yhteisössä. Tämä tukee entisestään hengitystievirusten osuutta COPD:n pahenemisvaiheiden patogeneesissä.

**Tulos**

Lapsuuden hengitystieinfektiot ja COPD:n sairaalahoitoon ottaminen LÄHTEET Lehdessä oleva artikkeli

**Esimerkki 1.2017**

DNA-synteesiteknologian nopea kehitys voi mullistaa biotieteet lähitulevaisuudessa. Perinteiset geenitekniikan menetelmät ovat malliriippuvaisia, ja niissä käytetään laajalti mutta työlästä paikkaohjattua mutageneesiä, jolla tutkitaan olemassa olevan sekvenssin "teeman" pienten muunnosten vaikutusta. De novo -geenien ja -genomien synteesi vapauttaa tutkijan olemassa olevan mallin rajoituksista ja mahdollistaa minkä tahansa uuden sekvenssiaiheen rationaalisen suunnittelun. Virukset ovat yksinkertaisimpia replikoituvia olentoja, ja ne ovat olleet biotieteiden eturintamassa molekyylibiologian alusta lähtien. Virusgenomit, erityisesti RNA-virusten genomit, ovat suhteellisen lyhyitä, usein alle 10 000 emäksen pituisia, minkä vuoksi ne soveltuvat koko genomin synteesiin nykyisin käytettävissä olevalla tekniikalla. Tästä syystä virukset ovat jälleen kerran valmiita näyttämään tietä synteettisen biologian orastavalla alalla - niin hyvässä kuin pahassa.

**Tulos**

Synteesin sisällyttäminen biologiaan: De novo -geenin ja genomin synteesin avulla.

**Esimerkki 1.2018**

Taustaa: Silti tiedämme vain vähän virusten monimuotoisuudesta, epidemiologiasta tai kliinisistä tuloksista, jotka johtuvat kantojen, erityisesti hiljattain tunnistettujen HRV:iden, aiheuttamista infektioista. Tavoitteet: Määrittää, oliko HRVC-QCE erillinen HRV-C-kanta, määrittämällä sen genomi ja esiintyvyys, luetteloimalla genomisia piirteitä kantojen erottamiseksi toisistaan ja tarkkailemalla kliinisiä piirteitä positiivisilla potilailla. Tutkimusasetelma: Uutta reaaliaikaista RT-PCR-menetelmää ja retrospektiivisiä sairauskertomusten tarkasteluita käytettiin 1247 näytteen otteen tarkoin määritellyn populaation tutkimiseen, jotta voitiin tarkkailla kunkin HRV-QCE-positiivisen tapauksen esiintyvyyttä ja kliinisiä piirteitä, jotka olivat peräisin sairaalahoitoon perustuvasta pediatrisesta väestöstä, joka sairastui sairaalahoitoon vuonna 2003 ja sen ulkopuolella. Kullekin HRVQCE-positiiviselle potilaalle määritettiin objektiivinen sairauden vakavuusaste. Tulokset: Erot polyproteiinin ja VP1:n sidontataskun kokonaisjäännöksissä ja cis-toimivan replikaatioelementin ennustettu esiintyminen 1B:ssä määrittelivät HRVC-QCE:n uudeksi HRV-C-kannaksi. Kaksitoista muuta HRVC-QCE-havaintoa (1,0 % esiintyvyys) tehtiin imeväis- ja pikkulapsilla (1-24 kk), jotka kärsivät lievästä tai keskivaikeasta sairaudesta, kuten kuumeesta ja yskästä, ja jotka joutuivat usein sairaalahoitoon. HRVC-QCE havaittiin usein ilman muuta virusta, ja se oli ainoa virus, joka havaittiin kolmella (23 % HRVC-QCE-positiivisista) lapsella, joilla oli astman pahenemisvaihe, ja kahdella (15 %) pikkulapsella, joilla oli kuumeinen kouristelu. Päätelmät: HRVC-QCE on vastikään tunnistettu, geneettisesti erilainen HRV-kanta, jota havaittiin sairaalahoidossa olevilla lapsilla, joilla oli erilaisia kliinisiä oireita. HRV-kannat olisi otettava huomioon itsenäisesti, jotta varmistetaan, ettemme yliarvioi HRV:tä oireettomassa sairaudessa.

**Tulos**

Vuonna 2003 kuumetta, yskää ja hengityksen vinkumista sairastavilla lapsilla havaitun uuden ihmisen rinovirus C:n (HRV), HRVC-QCE, molekyylitason karakterisointi ja erityispiirteet.

**Esimerkki 1.2019**

a b s t r a c t Useimmat hengitystieinfektiot ovat virusten aiheuttamia, itsestään paranevia infektioita, eikä antibioottihoito ole tarpeen. Tästä huolimatta hengitystieinfektiopotilaat saavat usein antibiootteja, mikä lisää antibioottiresistenssin lisääntymistä. Siksi potilaita on rohkaistava kokeilemaan vaihtoehtoisia, ei-antibioottisia hoitomuotoja, joilla hoidetaan mieluiten sekä oireita että niiden aiheuttajaa. Amyylimetakresolia ja 2,4-diklooribentsyylialkoholia sisältävien pastillien (AMC/DCBA-pastillit) sekä heksyyliresorsinolia sisältävien pastillien on osoitettu lievittävän tehokkaasti kurkkukivun oireita. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, onko näillä pastilleilla myös viruksentorjuntavaikutuksia in vitro kahta hengitystieinfektioihin liittyvää virusta, parainfluenssavirus tyyppi 3:a ja sytomegalovirusta vastaan. Molempia viruksia inkuboitiin AMC/DCBA-pastillien, lumelääkepastillien tai vaikuttavien aineiden (AMC/DCBA) kanssa vapaina aineina, ja parainfluenssaviruksen tyyppi 3:n kanssa inkuboitiin heksyyliresorsinolipastillien, lumelääkepastillien tai heksyyliresorsinolin kanssa vapaana aineena. Aktiivisilla pastilleilla ja vaikuttavilla aineilla vapaina aineina havaittiin viruksentorjuntavaikutuksia sekä parainfluenssavirusta tyyppi 3 että sytomegalovirusta vastaan. Keskimääräinen virustitterin väheneminen oli merkittävästi suurempaa kuin plasebopastillilla, ja huippuvaikutus havaittiin lyhimmän inkubaatioajan, 1 minuutin, aikana. Nämä havainnot viittaavat siihen, että AMC/DCBA-pastillilla ja heksyyliresorsinolipastillilla on potentiaalisia paikallisia viruslääkkeiden vastaisia vaikutuksia potilailla, joilla on virusperäisten hengitystieinfektioiden aiheuttama kurkkukipu. Tällaisten reseptivapaiden hoitojen käyttö itsestään lievittyviin hengitystieinfektioihin voi tyydyttää potilaiden halun infektiolääkkeeseen ja vähentää antibioottien kysyntää.

**Tulos**

Kurkkukipupastillien viruksentorjuntavaikutus hengitystieviruksia parainfluenssa tyyppi 3 ja sytomegalovirus vastaan.

**Esimerkki 1.2020**

Arvioimme Qiagenin EZ1- (Valencia, CA) ja bioMérieuxin (Durham, NC) easyMAG-uuttimia verrattuna Qiagenin manuaaliseen uuttoon käyttäen kohteita ja matriiseja, joita on yleisesti saatavilla kliinisessä laboratoriossa. Yhteisnäytteisiin lisättiin erilaisia organismeja, ne laimennettiin sarjallisesti ja uutettiin kahtena kappaleena. Organismit/matriisit olivat Bordetella pertussis/bronchoalveolaarinen lavage, herpes simplex -virus II/selkäydinneste, coxsackievirus A9/selkäydinneste, BK-virus/plasma ja Mycoplasma pneumoniae/endotrakeaaliputkenäytteet. Otteet monistettiin kahtena kappaleena reaaliaikaisilla PCR-määrityksillä, ja vertailuna käytettiin kohteen monistamista 35 syklin kynnysarvolla manuaalisella menetelmällä. Automaattisilla menetelmillä uutettujen nukleiinihappojen amplifikaatiotehokkuus oli samanlainen kuin manuaalisella menetelmällä, lukuun ottamatta M. pneumoniae -bakteerin tehokkuuden heikkenemistä endotrakeaaliputkenäytteissä. EZ1-viruskitti 2.0 antoi paremmat tulokset coxsackievirus A9:n osalta kuin EZ1-viruskitti versio 1.0. Alhaisimmalla toteamisrajalla (35 syklin kynnysarvon jälkeen) easyMAG tuotti todennäköisemmin monistettavaa nukleiinihappoa kuin EZ1 tai manuaalinen uutto. Toiminnan monimutkaisuus, joka määritellään uutetun näytteen saamiseksi tarvittavien käsittelyjen määränä, oli alhaisin easyMAG:n osalta. easyMAG oli menetelmistä kallein, seuraavina olivat EZ1-pakkaus ja manuaalinen uutto.

**Tulos**

Automaattisten nukleiinihapon uuttomenetelmien vertailu manuaaliseen uuttoon

**Esimerkki 1.2021**

Tartuntatautien, kuten influenssan, kotitalouksien tartuntatautien leviämisen mallintamiseen käytetyissä tiedoissa on luonnostaan monitasoisia rakenteita ja korreloivia ominaisuuksia, joiden vuoksi laajalti käytettyjä tavanomaisia tartuntatautien leviämismalleja (kuten Greenwoodin mallia ja Reed-Frostin mallia) ei voida suoraan soveltaa kotitalouden yhteydessä (kotitalouden ahtaiden kotitilojen tai sosioekonomisen aseman vuoksi). Näin ollen kotitaloustasolla yksilötason tekijöistä, kuten rokotuksista, johtuvat vaikutukset voivat sekoittua tai muuttua jollakin tavalla. Ehdotimme Bayesin hierarkkista randomefektimallia (satunnaiset interpektiot ja satunnaiset kaltevuudet) yleistetyn lineaarisen mallin yhteydessä, jotta yksilö-, sukupolvi- ja kotitaloustason heterogeenisuus ja vaihtelu voitaisiin ottaa huomioon. Sitä sovellettiin Taiwanin influenssaepidemiaa koskeviin empiirisiin seurantatietoihin. Kiinnostavat parametrit estimoitiin käyttämällä Markovin ketjun Monte Carlo -menetelmää yhdessä Bayesin suunnattujen asyklisten graafisten mallien kanssa. Mallien välinen vertailu tehtiin poikkeaman informaatiokriteerin avulla. Reed-Frost-tiedonsiirtomalliin perustuvan satunnaiskaltevuuteen perustuvan Bayesin hierarkkisen Bayes-menetelmän tuloksen perusteella rokotusten suojavaikutusta koskeva regressiokerroin vaihteli tilastollisesti merkitsevästi kotitaloudesta toiseen. Tällaisen heterogeenisuuden tulos oli vankka erilaisten ennakkojakaumien käytölle (mukaan luettuina ei-tietävät, skeptiset ja innostuneet jakaumat). Integroimalla jälkijakauman parametrien epävarmuus pois, laskettiin ennakoiva jakauma influenssatapausten lukumäärän ennustamiseksi siten, että otettiin huomioon satunnaisen kotitalouden vaikutus.

**Tulos**

Influenssaepidemiaa koskevien kotitaloustietojen analysointi Bayesin hierarkkisen mallin avulla.

**Esimerkki 1.2022**

Kreikassa hiljattain maahantuodun Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) serologiset, molekyyli- ja fylogeneettiset analyysit. Vaikka MERS-CoV oli havaittavissa potilaan hengitysteiden eritteissä neljänteen sairastumisviikkoon asti, viremia havaittiin viimeksi kaksi päivää sen jälkeen, kun kolminkertainen yhdistelmähoito pegyloidulla interferonilla, ribaviriinilla ja lopinaviirilla/ritonaviirilla, jota annettiin 13. sairastumispäivästä alkaen, oli aloitettu. Viruksen fylogeneettinen analyysi osoitti läheistä samankaltaisuutta muiden Saudi-Arabiassa hiljattain puhjenneen Jeddahin taudinpurkauksen yhteydessä todettujen ihmisen MERS-CoV:ien kanssa. Immunoglobuliini G:n (IgG) pitoisuudet olivat korkeimmillaan kolme viikkoa sairastumisen alkamisen jälkeen, kun taas IgM-pitoisuudet pysyivät jatkuvasti koholla seuranta-aikana (toisesta viidenteen sairastumisviikkoon). Viruksen neutralisaatiomäärityksellä vahvistetuissa serologisissa testeissä havaittiin vielä yksi tapaus, joka oli potilaan läheinen kontakti.

**Tulos**

Virologinen ja serologinen analyysi äskettäisestä Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektiotapauksesta, jolle annettiin kolminkertainen viruslääkkeiden yhdistelmähoito.

**Esimerkki 1.2023**

Radix Bupleuria (Chaihu) on käytetty perinteisenä lääkkeenä yli 2000 vuoden ajan Kiinassa, Japanissa, Koreassa ja muissa Aasian maissa. Fytokemialliset tutkimukset osoittivat, että tämä kasvi sisältää eteerisiä öljyjä, triterpenoidisia saponiineja, polyasetyleenejä, flavonoideja, lignaaneja, rasvahappoja ja steroleja. Radix Bupleurista eristetyillä raakauutteilla ja puhtailla yhdisteillä oli erilaisia biologisia vaikutuksia, kuten tulehdusta, syöpää, kuumetta, kuumetta, mikrobilääkkeitä, viruksia, maksasuojaa, hermoja suojaavia ja immunomodulatorisia vaikutuksia. Radix Bupleuri voi kuitenkin myös aiheuttaa maksatoksisuutta, erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisessa käytössä. Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että tärkeimmät bioaktiiviset yhdisteet (saikosaponiinit a, b 2 , c ja d) imeytyivät nopeasti rotilla Radix Bupleuri -uutteen oraalisen annon jälkeen. Tämän katsauksen tarkoituksena on tehdä kattava yhteenveto Radix Bupleurin perinteisistä käyttötavoista, kasvitieteestä, fytokemiasta, farmakologiasta, toksikologiasta ja farmakokinetiikasta, joista on tähän mennessä raportoitu, painottaen sen biologisia ominaisuuksia ja vaikutusmekanismeja.

**Tulos**

Katsausartikkeli Radix Bupleuri: Bupupupulin: Katsaus perinteisiin käyttötarkoituksiin, kasvitieteeseen, fytokemiaan, farmakologiaan ja toksikologiaan.

**Esimerkki 1.2024**

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

**Tulos**

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

**Esimerkki 1.2025**

Vastasyntyneillä vasikoilla on hyvin epäkypsä ja naiivi immuunijärjestelmä, ja ne ovat riippuvaisia äidin ternimaidon saannista immunoglobuliinien passiivisen siirtymisen kannalta. Naudan- ja lypsävasikoiden ternimaidon hoidon vaihtelun uskotaan vaikuttavan varhaisen immuunijärjestelmän kehitykseen. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia muutoksia geeniekspressiossa ja tutkia molekulaarisia reittejä, jotka osallistuvat vastasyntyneiden holstein-maitovasikoiden ja luonnollisesti imettävien naudanlihavasikoiden immuunikompetenssin kehitykseen, käyttämällä seuraavan sukupolven RNA-sekvensointia ensimmäisen elinviikon aikana. Holstein-maitovasikoilta (n = 8), joille oli keinotekoisesti syötetty 5 %:n paino-osuudella ternimaitoa, ja naudanlihavasikoilta, jotka olivat Charolais-Limousin (CL; n = 7) ja Limousin-Friesian -lihan emolehmien (LF; n = 7) jälkeläisiä, kerättiin täysverinäytteet RNA:n eristämistä varten. Lypsävasikoilla pro-inflammatoristen sytokiinigeenien ilmentyminen lisääntyi voimakkaasti, mikä johtui mahdollisesti emästä irrottautumisen aiheuttamasta stressistä. LF-vasikoilla oli varhaisia merkkejä humoraalisen immuniteetin kehittymisestä, ja Ig-reseptoreita koodaavien geenien ilmentyminen lisääntyi, mitä ei ollut havaittavissa muilla roduilla 7 päivän ikään mennessä. Naudanlihavasikoilla havaitut immuunijärjestelmään ja terveyteen liittyvät DEG:t, jotka ovat nousseet säätelyyn, ovat mahdollisia ehdokkaita immuunikompetenssin kehittymisen biomarkkereiden luokitteluun, ja ne auttavat ymmärtämään paremmin immuunivasteen kehittymistä vastasyntyneillä vasikoilla. Vastasyntyneet vasikat ovat syntyessään immunologisesti naiiveja, mikä tarjoaa ihanteellisen skenaarion immunokompetenssin kehittymisen seuraamiseen ajan myötä. Kohdun ympäristön suojaaminen synnytystä edeltävänä aikana yhdistettynä syndesmoktoriseen istukkaan johtaa siihen, että vasikoilla ei ole kokemusta patogeeneistä, mikä tarkoittaa, että vasikat syntyvät niin, että niiden immuunivaste on periaatteessa toimimaton 1 . Vasikoiden immunokompetenssin kehittyminen riippuu emän ternimaidosta peräisin olevien immunoglobuliinien onnistuneesta imeytymisestä, mikä puolestaan riippuu onnistuneesta ternimaidon hallinnasta. Kansainvälisesti tunnustetaan, että ternimaidosta peräisin oleva passiivinen immuniteetti, joka syntyy ternimaidon immunoglobuliinien imeytymisen kautta suolistoon, on tärkeä tekijä vastasyntyneen vasikan kuolleisuuden, sairastuvuuden, kasvun ja hyvinvoinnin kannalta 2-5 . Näin ollen ternimaidon ruokinnan hallinnalla on ratkaiseva merkitys vasikan terveydelle ja elinvoimaisuudelle, jotta vasikka saa suojan erilaisilta verenmyrkytys- ja suolistosairauksilta, joille se on altis varhaisvaiheessa 2 . Ternimaidosta peräisin olevien IgG:iden passiivisen siirron epäonnistuminen (FPT, seerumin IgG < 10 mg/ml) lisää huomattavasti vasikoiden sairastuvuutta ja kuolleisuutta 3-5 . Maitovasikoiden passiivisessa immuniteetissa on valtavia eroja 3,6-8, ja yleensä maitovasikoiden passiivinen immuniteetti on paljon alhaisempi kuin nautavasikoiden 7 . Tämä ero johtuu ensisijaisesti ternimaidon Ig-pitoisuuksien eroista, sillä lypsylehmät tuottavat suhteellisen suuria määriä ternimaitoa, jossa on suhteellisen alhaiset Ig-pitoisuudet, kun taas naudanlihassa ternimaidon pitoisuudet ovat päinvastaiset 3, 9, 10 . Imetetyllä naudan vasikalla on myös suuria eroja lehmärotujen välisessä passiivisessa immuniteetissa 3,8 . RNA:n sekvensoinnin kaltaisen systeemilähestymistavan käyttö tarjoaa etuja muihin molekyylipohjaisiin tekniikoihin, kuten mikrosirutekniikkaan, verrattuna, sillä se mahdollistaa puolueettomat mahdollisuudet kehittää kehittyvän immunokompetenssin profiileja käyttämällä kokonaisvaltaista ja puolueetonta näkemystä suhteellisista transkriptomimuutoksista 11 . Perifeerisiä kokoverinäytteitä käytetään yleisesti immunologisissa tutkimuksissa, koska ne ovat helposti saatavissa ja ne voivat tarjota tietoa immuunijärjestelmän kehityksestä, erityisesti kun ne yhdistetään transkriptomiikan lähestymistapaan 12 . Ryhmämme aiemmissa tutkimuksissa Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 ScIenTIfIc REPORTS | (2018) 8:15461 | on menestyksekkäästi tutkittu kahden lypsyrotuisen rodun immuunivastetta asteittaiseen vieroitukseen käyttäen kokoverta analysoimaan keskeisten immuunigeenien suhteellisen runsauden muutoksia 13 . Tässä tutkimuksessa pyrimme kahden naudanliharodun lisäksi lypsävasikoiden kokoveren transkriptomia hyödyntämällä selvittämään molekyylimekanismeja, jotka osallistuvat immunokompetenssin kehittymiseen syntymästä ensimmäisten 7 elinpäivän aikana. Tällaisten mekanismien ymmärtäminen olisi askel kohti optimaalisten kasvatuskäytäntöjen integroimista ja immunokompetenssin kehittymiseen liittyvien mahdollisten biomarkkereiden tunnistamista parempien vasikoiden jalostusta varten.

**Tulos**

Veren immuunijärjestelmän transkriptomianalyysi keinotekoisesti ruokituista lypsävasikoista ja luonnollisesti imetyistä naudanlihavasikoista syntymästä 7 päivän ikään asti OPEN

**Esimerkki 1.2026**

Tartuntatautien tunnustetaan olevan nykyään yksi kriittisimmistä uhkista maailmanlaajuiselle kansanterveydelle. Ilmastonmuutos, ennennäkemätön väestönkasvu ja kiihtynyt mikrobilääkeresistenssi ovat johtaneet sekä uusien patogeenisten organismien ilmaantumiseen että aiemmin hallinnassa olleiden infektioiden uusiutumiseen. Seuraukset ovat lisänneet haavoittuvuutta tartuntataudeille maailmanlaajuisesti. Kyky seurata nopeasti tautien leviämistä on avainasemassa ennaltaehkäisyn, torjunnan ja valvonnan kannalta, mutta nykyisissä valvontajärjestelmissä ja niiden kyvyssä selviytyä nopeasta väestönkasvusta ja ympäristön muutoksista on kuitenkin useita rajoituksia. Jätevesipohjainen epidemiologia (WBE) on uusi epidemiologinen väline, joka voi toimia nykyisiä tartuntatautien seurantajärjestelmiä täydentävänä lähestymistapana ja tautien puhkeamisen ennakkovaroitusjärjestelmänä. WBE:n mukaan väestön yhteenlasketun jäteveden, tartuntatautien ja resistenssin leviämisen analyysin avulla voidaan seurata kattavasti ja reaaliaikaisesti uusien tautipesäkkeiden syntymistä yhteisötasolla. Tässä käsikirjoituksessa esitetään kriittinen katsaus tartuntatautien seurannan nykytilaan sekä esitellään WBE ja sen viimeaikaiset edistysaskeleet. Siinä annetaan myös suosituksia jatkokehityksestä, jota tarvitaan, jotta WBE:tä voidaan käyttää tehokkaana välineenä tartuntatautien seurannassa.

**Tulos**

Journal Pre-proofs Future Perspectives of Wastewater-Based Epidemiology: Future Perspectives of Wastewater-Based Epidemiology: Tartuntatautien leviämisen ja vastustuskyvyn seuranta yhteisötasolla.

**Esimerkki 1.2027**

Koronaviruksen, hiiren hepatiittiviruksen (MHV), piikkiproteiini (S) välittää kiinnittymistä ja fuusioitumista viruksen tunkeutumisen aikana ja solujen välistä fuusioitumista myöhemmin infektion aikana. Analogisesti muiden solufuusion aikaansaavien virusproteiinien kanssa MHV:n S-proteiinilla odotetaan olevan hydrofobinen aminohappojakso, joka toimii fuusiopeptidinä. Sekvenssianalyysi viittaa siihen, että S-proteiini kuuluu niiden fuusioproteiinien ryhmään, joilla on pikemminkin sisäisiä kuin N-terminaalisia fuusiopeptidejä. Tunnettujen virusfuusiopeptidien ominaisuuksien perusteella tunnistimme MHV-A59 S2:n kaksi aluetta (PEP1 ja PEP2) mahdollisiksi fuusiopeptideiksi. PEP1:n ja PEP2:n sekä kolmannen aiemmin tunnistetun oletetun fuusiodomeenin (PEP3) roolia membraanifuusiossa arvioitiin paikkaohjatun mutageneesin ja in vitro-solujen välisen fuusiomäärityksen avulla. PEP1:ssä olevien suurikokoisten hydrofobisten jäännösten korvaaminen varautuneilla jäännöksillä vaikuttaa S-proteiinin fuusioaktiivisuuteen vaikuttamatta prosessointiin ja pintaekspressioon. Samanlaiset substituutiot PEP2:ssa johtavat fuusionegatiiviseen fenotyyppiin; näillä mutantti-S-proteiineilla on kuitenkin myös vikoja proteiinien prosessoinnissa ja pintaekspressiossa, mikä todennäköisesti selittää kyvyn menettämisen indusoida fuusio. Näin ollen PEP1 on edelleen ehdokas fuusiopeptidiksi, kun taas PEP2:lla voi olla merkittävä rooli S-proteiinin kokonaisrakenteessa tai oligomerisaatiossa. PEP3 on epätodennäköinen mahdollinen fuusiopeptidi, koska se ei ole konservoitunut koronavirusten keskuudessa ja PEP3:n ei-konservatiivisilla aminohappojen substituutioilla on minimaalinen vaikutus solujen väliseen fuusioon.

**Tulos**

Kahden konservoidun hydrofobisen alueen rooli solujen välisessä fuusiossa hiiren koronaviruksen piikkiproteiinissa.

**Esimerkki 1.2028**

Ihmisen enterovirus 71 (EV71) kuuluu Picornaviridae-heimon enterovirus-sukuun, ja se on tunnustettu yhdeksi tärkeimmistä taudinaiheuttajista, jotka aiheuttavat uusia tartuntatauteja. EV71:n merkityksestä huolimatta tämän viruksen ei-rakenteellista proteiinia 3AB ei tunneta juurikaan sen toiminnan osalta EV71:n replikaation aikana. Tässä ekspressoimme EV71:n 3AB-proteiinia rekombinanttiproteiinina eukaryoottisessa ekspressiojärjestelmässä ja havaitsimme, että tällä proteiinilla on nukleiinihappokierteitä stabiloiva ja säikeen annealing-kiihdytystä kiihdyttävä aktiivisuus annosriippuvaisella tavalla, mikä osoittaa, että EV71 3AB on nukleiinihappokapernaattoriproteiini. Lisäksi karakterisoimme EV71 3AB:n RNA-kapernaattoriaktiivisuutta ja paljastimme, että kaksiarvoiset metalli-ionit, kuten Mg 2 þ ja Zn 2 þ, pystyivät estämään 3AB:n RNA-kierteitä stabiloivan aktiivisuuden eri määrin. Lisäksi määritimme, että 3B:llä ja 3A:n C-terminaalin 7 viimeisellä aminohapolla (nimitys 3B þ 7) on RNA-kapernaattoriaktiivisuus ja että viisi aminohappoa, eli , ovat kriittisiä ja todennäköisesti 3AB:n aktiivisia alueita sen RNA-kapernaattoriaktiivisuuden kannalta. Tämä raportti paljastaa, että EV71:n 3AB:llä on RNA-kapernaattoriaktiivisuus, lisää uuden jäsenen viruskoodattujen RNA-kapernaattorien kasvavaan luetteloon ja tarjoaa uutta tietoa EV71:n virologiasta.

**Tulos**

Ihmisen enterovirus 71:n ei-rakenteellisen proteiinin 3AB nukleiinihapon chaperoniaktiivisuuden tunnistaminen ja karakterisointi.

**Esimerkki 1.2029**

COVID-19-epidemian leviämisen myötä SARS-CoV-2 -viruksen konservoitujen RNA-genomin alueiden ja niiden rakenteellisten ominaisuuksien kokoaminen on yhä tärkeämpää viruslääkkeiden ja diagnostiikan kehittämisen ohjaamiseksi. Käyttämällä useita betakoronaviruksia kattavia sekvenssikohdistuksia asetamme genomialueet järjestykseen RNA-sekvenssin säilyvyyden perusteella ja tunnistamme 79 vähintään 15 nukleotidin pituista aluetta, jotka ovat täsmälleen konservoituja SARSiin liittyvissä täydellisissä genomisekvensseissä, jotka olivat saatavilla lähellä COVID-19-epidemian alkua. Tämän jälkeen vahvistamme, että suurin osa näistä genomin alueista on säilynyt 739:ssä SARS-CoV-2-sekvenssissä, jotka on tähän mennessä raportoitu nykyisestä COVID-19-epidemiasta, ja esitämme kuratoidun luettelon 30:stä "SARSiin liittyvästä säilyneestä" alueesta. Huomaamme, että tunnetut RNA-rakenteiset elementit, jotka on kuratoitu Rfam-perheiksi ja aiemmassa kirjallisuudessa, esiintyvät runsaasti näillä konservoiduilla genomin alueilla, ja ennustamme, että koko virusgenomissa on lisää konservoituja, vakaita sekundäärirakenteita. Esitämme 106 "SARS-CoV-2:n konservoidun rakenteen" aluetta potentiaalisiksi kohteiksi virustorjunta-aineille, jotka sitoutuvat rakenteiseen RNA:han. Lisäksi esitämme yksityiskohtaiset sekundäärirakennemallit 5´ UTR:lle, frame-shifting-elementille ja 3´ UTR:lle. Lopuksi ennustamme, että SARS-CoV-2:n virusgenomin alueilla on alhainen taipumus RNA:n sekundäärirakenteeseen ja että ne ovat konservoituneita SARS-CoV-2-kannoissa. Nämä 59 "SARS-CoV-2:n konservoitunutta ja rakenteetonta" genomialuetta ovat ehkä helpoimmin kohdennettavissa alukkeisiin perustuvissa diagnostisissa ja oligonukleotidipohjaisissa terapeuttisissa strategioissa. Tulokset Viruksen mahdollisia konservoituneen RNA:n sekundäärirakenteen alueita tunnistamiseksi paikansimme SARS-CoV-2:n genomin kohdat, joiden RNA-sekvenssi säilyi hyvin SARSiin liittyvissä beetakoronaviruksen koko genomin sekvensseissä. Tunnistamalla aluksi alueet, joilla on korkea RNA-sekvenssin säilyvyys, ajattelimme, että voisimme todennäköisemmin suodattaa toiminnallisesti merkityksellisiä rakenteita, joiden on oltava säilyneet viruksen evoluution aikana, ja siten löytää kohteita, jotka mahdollisesti vähemmän todennäköisesti kehittävät resistenssiä terapeuttisia aineita vastaan tai välttävät diagnoosin, kun

**Tulos**

RNA-genomin säilyminen ja sekundäärirakenne SARS-CoV-2:ssa ja SARSiin liittyvissä viruksissa.

**Esimerkki 1.2030**

Zikavirus (ZIKV), joka on neurologisia häiriöitä aiheuttava flavivirus, on levinnyt nopeasti yli 70 maahan ja alueelle. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole saatavilla erityisiä rokotteita tai viruslääkkeitä ZIKV-infektion ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi. Tässä raportoidaan, että synteettinen peptidi, joka on peräisin ZIKV:n kuoriproteiinin kanta-alueesta ja jota kutsutaan nimellä Z2, estää tehokkaasti ZIKV:n ja muiden flavivirusten infektiota in vitro. Osoitamme, että Z2 on vuorovaikutuksessa ZIKV:n pintaproteiinin kanssa ja häiritsee viruskalvon eheyttä. Z2 voi läpäistä istukan esteen ja päästä sikiön kudoksiin, ja sitä on turvallista käyttää raskaana oleville hiirille. Z2:n antaminen vatsansisäisesti estää ZIKV:n vertikaalisen siirtymisen tiineillä C57BL/6-hiirillä ja suojaa tyypin I tai tyypin I/II interferonireseptoripuutteisia hiiriä tappavalta ZIKV-haasteelta. Näin ollen Z2:lla on potentiaalia kehitettäväksi edelleen viruslääkkeeksi ZIKV-infektiota vastaan korkean riskin väestöryhmissä, erityisesti raskaana olevilla naisilla.

**Tulos**

ARTICLE Peptidipohjainen viruksen inaktivaattori estää zikaviruksen tartunnan raskaana olevilla hiirillä ja sikiöillä.

**Esimerkki 1.2031**

Tavoitteet. Arvioida kriittisesti Kangfuxinye-peräruiskeen ja mesalamiinin tehoa ja turvallisuutta haavaista paksusuolen tulehdusta sairastavilla potilailla ja lisäksi luokitella näytön laatu GRADE-menetelmällä (suositusten, arvioinnin, kehittämisen ja arvioinnin arviointi). Menetelmät. Kirjallisuushaku tehtiin Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CBM, CNKI, VIP ja WanFang-tietokannoista. Hakurajoituksina olivat UC-potilaat ja RCT:t. Tutkimukset, jotka sisälsivät muita hoitoja paitsi Kangfuxinye mesalamiinilla, suljettiin pois. Tulokset. Yhdeksäntoista tutkimusta täytti sisäänottokriteerit. Kangfuxinye yhdistettynä mesalamiiniin verrattuna pelkkään mesalamiiniin paransi merkittävästi vasteosuutta sekä vähensi uusiutumis- ja tulehdusosuutta; haittatapahtumien määrän kasvua ei havaittu. Lisäksi oireiden remissioprosentti ja parantumisaika olivat tilastollisesti merkityksettömiä. Lisäksi GRADE-tulokset osoittivat, että edellä mainittuja kuutta lopputulosta koskevan näytön laatu arvioitiin erittäin heikkolaatuisesta kohtalaiseen. Päätelmät. Vaikka Kangfuxinye-peräruiske vaikuttaa tässä järjestelmällisessä katsauksessa tehokkaalta ja turvalliselta UC-potilaiden hoidossa, Kangfuxinye-peräruiske yhdistettynä mesalamiiniin oli heikosti suositeltava, koska GRADE-menetelmän mukaan saatavilla olevan näytön laatu oli erittäin heikko tai kohtalainen.

**Tulos**

Kangfuxinye-enema yhdistettynä mesalamiiniin haavaista paksusuolitulehdusta varten: Systemaattinen katsaus ja GRADE-menetelmä

**Esimerkki 1.2032**

Lentoasemat ovat tärkeitä talouskehityksen vetureita, ja siksi ne ovat valtavan paineen alla uusien kilpailijoiden taholta. Aasian ja Tyynenmeren alueen lentoasemien toiminnan tehokkuutta on kuitenkin analysoitu vain harvoissa tutkimuksissa. Siksi tässä tutkimuksessa arvioitiin 21 Aasian ja Tyynenmeren alueen lentoaseman toiminnan tehokkuutta vuosina 2002-2011. Tutkimuksessa käytettiin kaksivaiheista menetelmää: Data Envelopment Analysis (DEA) lentoasemien tehokkuuden arvioimiseksi ja sen jälkeen toisen vaiheen regressioanalyysi lentoasemien tehokkuuden keskeisten osatekijöiden tunnistamiseksi. Ensimmäisen vaiheen DEA-tulokset osoittivat, että Adelaide, Peking, Brisbane, Hongkong, Melbourne ja Shenzhen ovat tehokkaita lentoasemia. Toisen vaiheen regressioanalyysi osoitti, että lentoaseman käsittelemien kansainvälisten matkustajien prosenttiosuus, lentoaseman sisämaan väestömäärä, lentoaseman hallitseva lentoyhtiö (hallitsevat lentoyhtiöt), kun se liittyy maailmanlaajuiseen lentoyhtiöiden strategiseen liittoutumaan, ja BKT:n kasvu asukasta kohti selittävät merkittävästi lentoasemien tehokkuuden vaihtelua.

**Tulos**

Aasian ja Tyynenmeren alueen lentoasemien toiminnan tehokkuus

**Esimerkki 1.2033**

Tyypin I interferonien antiviraalinen aktiivisuus vaikuttaa vakavasti viruksiin, jotka tuottavat katettua RNA:ta, josta puuttuu 29O-metylaatio ensimmäisestä riboosista. Käytimme proteomin laajuista affiniteettipuhdistusta yhdistettynä massaspektrometriaan ihmisen ja hiiren proteiinien tunnistamiseksi, jotka sitoutuvat spesifisesti eri metylaatiotiloja omaavaan kapseloituun RNA:han. Tämä analyysi, jota täydennettiin toiminnallisilla validointikokeilla, osoitti, että IFIT1 on ainoa interferonien indusoima proteiini, jolla on suurempi affiniteetti metyloimattomaan kuin metyloituun kapseloituun RNA:han. IFIT1 sitoo muista IFIT:istä koostuvan lajispesifisen proteiinikompleksin RNA:han. Aminohappojen pulssimerkitseminen soluviljelmissä stabiililla isotooppimerkinnällä yhdistettynä massaspektrometriaan sekä in vitro-kilpailumääritykset osoittavat, että IFIT1 sitoo 29O-metyloimatonta kapseloitua RNA:ta ja heikentää siten eukaryoottisten translaation aloitustekijöiden sitoutumista 29O-metyloimattomaan RNA-templaattiin, mikä johtaa translaation estymiseen. IFIT1:n spesifisyys 29O-metyloimatonta RNA:ta kohtaan toimii tehokkaana antiviraalisena mekanismina sellaisia viruksia vastaan, joilta puuttuu 29O-metyylitransferaasiaktiivisuus, ja samalla se sallii antiviraalisen ohjelman häiriöttömän etenemisen infektoituneissa soluissa.

**Tulos**

IFIT1:n aiheuttama sekvestraatio heikentää 29O-metyloitumattoman, rajattua RNA:n kääntämistä.

**Esimerkki 1.2034**

Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) on hengenvaarallinen ei-kardiogeeninen keuhkojen verenkiertohäiriö, joka liittyy kriittisiin sairauksiin, kuten sepsikseen, traumaan sekä immuunijärjestelmän ja kollageenin aiheuttamiin verisuonisairauksiin. Sen kuolleisuus paranee marginaalisesti parhaalla tukihoidolla. Kuolema johtuu etenevästä keuhkojen hypoksiasta ja monielinhäiriöoireyhtymästä (MODS), johon liittyy vaikea tulehdus. Komplementin aktivaatio on osa patogeenia tai loukkausta vastaan annettavaa immuunivastetta, jossa muodostuu membraanihyökkäyskompleksi (MAC), joka eliminoi mikrobeja. Jos komplementin säätelyproteiini, kuten endoteelin CD59, on aliekspressoitunut, MAC voi myös aiheuttaa keuhkoverisuonivaurion isännän viattomalle sivulliselle endoteelisolulle ja aiheuttaa endoteelipatian, joka aiheuttaa tulehduksen ja keuhkoverisuonten mikrotromboosin, mikä johtaa ARDS:ään.

**Tulos**

Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä vaskulaarisen mikrotromboottisen sairauden elinfenotyyppinä: Hemostaattisen teorian ja endoteelin molekulaarisen patogeneesin perusteella.

**Esimerkki 1.2035**

Eksoottiset eläimet, mukaan lukien pienet kasvinsyöjät, ovat yhä suositumpia seuraeläimiä. Yleisesti omistettuja eksoottisia kasvinsyöjiä ovat esimerkiksi marsut, chinchillat ja kanit. Nämä eläimet kuuluvat saalislajeihin, joilla on luontainen vaisto piilottaa sairautensa, kunnes tautiprosessi vaikuttaa vakavasti. Siksi kaikki nämä eläimet, jotka esitetään hätätilanteessa, on arvioitava huolellisesti kroonisen perussairauden varalta. Sydän- ja verisuonitautien ensiavun ja tehohoidon periaatteet ovat samankaltaisia kaikissa nisäkäslajeissa. Näiden eläinten ainutlaatuisen fysiologian ja luonnollisen käyttäytymisen vuoksi tarvitaan kuitenkin toisinaan erikoistekniikoita ja mukautuksia. On tärkeää arvioida ja vakauttaa nämä potilaat ennen lopullisten diagnostisten suunnitelmien laatimista. Sydän- ja verisuonitautien hätätilanteissa, kuten muillakin nisäkkäillä, esiintyy sydämen kongestiivista vajaatoimintaa, rytmihäiriöitä, sydänpussin pullistumaa ja myrkytyksiä, jotka voivat johtaa sydän- ja keuhkopysähdykseen. Sydänsairaudet ovat suhteellisen yleinen löydös pienillä eksoottisilla nisäkkäillä, mutta näiden lajien sydänsairauksien diagnostiikasta ja hoidosta on vain vähän vertaisarvioituja raportteja. Diagnostinen testaus ja hoitovaihtoehdot perustuvat yleensä pieneläinlääketieteen tietämykseen. Pienten eksoottisten nisäkkäiden (esim. kanit, marsut) sydän- ja verenkiertoelimistön tutkiminen voi olla haastavaa. Ennen eläimen käsittelyä on aina suoritettava silmämääräinen tutkimus, jossa arvioidaan eläimen luonne ja lepohengitystaajuus sekä potilaan yleinen käyttäytyminen. Systemaattiseen sydän- ja verisuonitutkimukseen olisi kuuluttava limakalvojen värin, nesteytyksen ja kapillaarien täyttymisajan arviointi sekä rintakehän ja sydämen auskultaatio. Kanin keskikorvavaltimoa sekä marsujen ja chinchillojen reisivaltimoa voidaan käyttää perifeeristen valtimopulssien voimakkuuden ja säännöllisyyden arviointiin.

**Tulos**

EKSOOTTISTEN KASVINSYÖJIEN SYDÄN- JA VERISUONITAUTEIHIN LIITTYVÄT HÄTÄTILANTEET

**Esimerkki 1.2036**

SARS-CoV-2:n aiheuttama COVID-19-tauti on viime aikoina sairastuttanut yli 300 000 ihmistä ja tappanut yli 10 000 ihmistä. Tapa, jolla tärkeimmät immuunisolujen osajoukot muuttuvat ja niiden tilat muuttuvat COVID-19:n aikana, on edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa käytimme yhden solun teknologiaa kuvaamaan kattavasti transkriptiomuutoksia perifeerisen veren mononukleaarisoluissa COVID-19:n toipumisvaiheessa. Verrattuna terveisiin kontrolleihin COVID-19:n varhaisessa toipumisvaiheessa (ERS) olevilla potilailla T-solut vähenivät huomattavasti, kun taas monosyytit lisääntyivät. Monosyyttien yksityiskohtainen analyysi osoitti, että ERS:ssä oli enemmän klassisia CD14++ monosyyttejä, joilla oli korkea tulehdusgeenien ilmentyminen, sekä enemmän CD14++ IL1B+ -monosyyttejä. CD4 + ja CD8 + T-solut vähenivät merkittävästi ja ilmaisivat runsaasti tulehdusgeenejä ERS:ssä. B-soluista plasmasolut lisääntyivät huomattavasti, kun taas naivien B-solujen määrä väheni. Tutkimuksessamme tunnistettiin useita uusia B-solureseptorimuutoksia (BCR), kuten IGHV3-23 ja IGHV3-7, ja vahvistettiin isotyypit (IGHV3-15, IGHV3-30 ja IGKV3-11), joita on aiemmin käytetty virusrokotteiden kehittämisessä. Voimakkaimmat paritusfrekvenssit, IGHV3-23-IGHJ4, osoittivat SARS-CoV-2-spesifisyyteen liittyvää monoklonaalista tilaa. Lisäksi integroitu analyysi ennusti, että IL-1β ja M-CSF voivat olla uusia tulehdusmyrskyn ehdokkaita kohdegeenejä ja että TNFSF13, IL-18, IL-2 ja IL-4 voivat olla hyödyllisiä COVID-19-potilaiden toipumisen kannalta. Tutkimuksemme tarjoaa ensimmäiset todisteet tulehduksellisesta immuunisignatuurista ERS:ssä, mikä viittaa siihen, että COVID-19-potilaat ovat edelleen haavoittuvia sairaalasta kotiutumisen jälkeen. Uuden BCR-signaloinnin tunnistaminen voi johtaa rokotteiden ja vasta-aineiden kehittämiseen COVID-19:n hoitoon. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. -Immunivaste säilyi yli 7 päivää COVID-19:n varhaisessa toipumisvaiheessa, mikä viittaa siihen, että COVID-19-potilaat ovat edelleen haavoittuvia sairaalasta kotiutumisen jälkeen. -Yksisoluanalyysi paljasti, että COVID-19:n ERS-vaiheessa olevilla potilailla oli vallitseva CD14 ++ IL1β + -monosyyttien alaryhmä. -Uudet tunnistetut virusspesifiset B-solureseptorimuutokset, kuten IGHV3-23, IGHV3-7, IGHV3-15, IGHV3-30 ja IGKV3-11, voivat olla hyödyllisiä rokotteiden ja vasta-aineiden kehittämisessä SARS-CoV-2:ta vastaan. -IL-1β ja M-CSF havaittiin uusiksi tulehdussytokiinimyrskyn välittäjiksi, ja TNFSF13, IL-2, IL-4 ja IL-18 voivat olla hyödyllisiä toipumisen kannalta. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Toipumisvaiheessa olevien COVID-19-potilaiden immuunisoluprofiilien profilointi yhden solun sekvensoinnilla.

**Esimerkki 1.2037**

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. Paino: 6,9 kg Yleistä: T = 40,2°C (104,4°F), HR = 220 lyöntiä/min, RR = 36 henkeä/min, limakalvot vaaleanpunaiset, CRT = 1 s. Karvaturkki hoitamaton. Ainoa todettu poikkeavuus oli lievä ientulehdus. Tuki- ja liikuntaelimistö: Kunto 7/9. Kävely oli normaalia. Kliinisesti merkittäviä poikkeavuuksia ei havaittu. Kissa vastusti kallovatsan tunnustelua. Perianaalialue oli värjäytynyt vihreällä ulostemateriaalilla. Imusolmukkeet: Kaikki imusolmukkeet olivat halkaisijaltaan <1 cm.

**Tulos**

Laboratoriolöydökset

**Esimerkki 1.2038**

Levossa olevilla naiiveilla CD8+ T-soluilla on hämmästyttävä kyky reagoida patogeeneihin laajenemalla ja erilaistumalla massiivisesti sytotoksisiksi efektorisoluiksi, jotka vaeltavat kaikkialle elimistöön infektion poistamiseksi. Alkuvuorovaikutus antigeeniä esittelevien solujen kanssa keskuslymfaattisissa elimissä ohjaa organisoitua erilaistumisohjelmaa, jonka tarkoituksena on tuottaa riittävä määrä efektoreita, jotta työ saadaan tehtyä ilman, että se johtaa klonaaliseen uupumiseen. Vuorovaikutus antigeenejä esittelevien solujen ja muiden immuunisolujen kanssa jatkuu infektiokohdassa, jotta voidaan säädellä paikan päällä tapahtuvaa laajentumista ja erilaistumista, ja tavoitteena on suojella isäntää siten, että sivullisille aiheutuu mahdollisimman vähän kudosvaurioita. Seuraavassa tarkastellaan viimeaikaisia edistysaskeleita CD8+T-solujen antigeenin tunnistamisessa lymfaattisissa ja muissa kuin lymfaattisissa kudoksissa periferiassa sekä sitä, miten CD8+T-solujen laajenemista ja erilaistumista ohjataan näissä konteksteissa.

**Tulos**

CD8 + T-solut: C8- solut: Immuunijärjestelmän jalkaväki

**Esimerkki 1.2039**

Viimeaikaiset tartuntatautiepidemiat ovat osoittaneet, että tarvitaan alustateknologioita, joita voidaan ottaa nopeasti käyttöön tautipesäkkeen hillitsemiseksi tarvittavien terapioiden kehittämiseksi. Esittelemme yksinkertaisen konseptin uusien mikrobilääkkeiden nopeaa kehittämistä varten. Tavoitteena oli tuottaa vain yhden viikon aikana tuhansia annoksia uutta patogeenia vastaan tarkoitettua toimenpidettä. Testasimme mikrobilääkkeiden synteihin perustuvan järjestelmän toteutettavuutta. Järjestelmässä luodaan 100 peptidistä koostuva joukko, joka on valittu siten, että se kykenee sitomaan ja/tai tappamaan viruksia ja bakteereja. Peptidit seulotaan etukäteen niiden vähäisen solutoksisuuden varalta ennen laajamittaista synteesiä. Kaikki patogeenit testataan sitten sirulla, jotta löydetään peptidit, jotka sitovat tai tappavat ne. Peptidit yhdistetään pareittain synbodiesiksi, ja niiden aktiivisuus ja toksisuus seulotaan edelleen. Johtava synteettinen aine voidaan tuottaa nopeasti suuressa mittakaavassa, ja koko prosessi saadaan päätökseen viikossa.

**Tulos**

Yksinkertainen alusta mikrobilääkkeiden nopeaan kehittämiseen

**Esimerkki 1.2040**

Kymmenen referenssigeeniä tutkittiin kahdella tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) kannalla altistuneiden munivien kanojen kuorirauhasessa ja pernassa esiintyvien ehdokkaiden kohdegeenien ilmentymistietojen normalisoimiseksi. Tiedot analysoitiin geNorm-, NormFinder- ja BestKeeper-ohjelmilla, ja niistä laskettiin kattava luokitus (geomean). IBV:n saastuttamien kuoren rauhasnäytteiden yhdistetyssä aineistossa kokonaisvaltainen luokitus osoitti, että TATA-box-sitova proteiini (TBP) ja tyrosiini-3-monooksygenaasi/ tryptofaani-5-monooksygenaasi-aktivointiproteiini zeta (YWHAZ) olivat kaksi stabiilimpaa ja sukkinaattidehydrogenaasikompleksin flavoproteiini A-alayksikkö (SDHA) ja albumiini (ALB) kaksi vähiten stabiilia referenssigeeniä. Pernassa sekä kuorirauhasen ja pernan yhdistetyssä aineistossa kaksi stabiilimpaa ja kaksi vähiten stabiilia vertailugeeniä olivat TBP ja YWHAZ sekä ribosomiproteiini L4 (RPL4) ja ALB. Erilainen luokittelu on johtunut eri algoritmeista. Validointitutkimukset osoittivat, että kahden stabiilimman referenssigeenin käyttö tuotti tarkkoja ja luotettavampia geeniekspressiotietoja. Tutkimuksessa saatuja kahta stabiilimpaa ja vähiten stabiilia referenssigeeniä käytettiin edelleen ehdokkaiden kohdegeenien ilmentymistietojen normalisointiin kuorirauhasesta ja pernasta IBV-infektiomallissa. Julkaistu: xx xx xxxx AVOIN www.nature.com/scientificreports/ 2 SciENTific REPORTS | 7: 14271 |

**Tulos**

Vertailugeenien valinta tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (OPEN) saaneiden munivien kanojen kuorirauhasen ja pernan geeniekspressiotutkimusta varten.

**Esimerkki 1.2041**

Vasikat ovat erittäin alttiita sairauksille ja kuolleisuudelle ensimmäisen elinkuukauden aikana. Vaikka epäonnistunut passiivisen immuniteetin siirto (FTPI) tunnustetaan yleisesti tärkeimmäksi vasikoiden terveyteen ja eloonjäämiseen vaikuttavaksi tekijäksi, kirjallisuudessa on esitetty ristiriitaisia tuloksia passiivisen immuniteetin ja vasikoiden terveyden välisestä yhteydestä, erityisesti suolistosairauksien osalta. Tämän vuoksi tehtiin prospektiivinen kohorttitutkimus kolmen italialaisen maitotilan 78 vasikalle vuosien 2014-2016 talvien aikana, ja sen erityisenä tavoitteena oli arvioida PI:n ja vasikoiden terveydentilan välistä yhteyttä 30 päivän iässä kenttäolosuhteissa. Verinäytteet kerättiin 1-5 päivän iässä jokaiselta tutkimukseen osallistuneelta vasikalta, ja tautien ja kuolleisuuden esiintymistä seurattiin koko ensimmäisen elinkuukauden ajan. Lisäksi ulostenäytteet kerättiin vasikoilta, joilla oli vatsatauti, ennen hoitoa. Veriseeruminäytteet testattiin elektroforeettisella menetelmällä immunoglobuliinipitoisuuden arvioimiseksi, kun taas ulostenäytteistä tehtiin ELISA-testi Escherichia coli K99:n, rotaviruksen, koronaviruksen ja Cryptosporidium spp:n positiivisuuden toteamiseksi. Vasikoilla, jotka kärsivät ripulista tai kuolivat ensimmäisen elinkuukauden aikana, oli alhaisemmat seerumin Ig-pitoisuudet kuin vasikoilla, jotka pysyivät terveinä tai jäivät henkiin (P < .05). Vaikka seerumin Ig-pitoisuudet eivät olleetkaan merkitseviä (P = .127), niitä havaittiin alhaisemmiksi sairailla vasikoilla, joita oli hoidettu antibiooteilla, verrattuna niihin vasikoihin, joita ei ollut hoidettu. Sairauden ja kuolleisuuden esiintymiskertoimet olivat 24 (95 % CI = 3-231) ja 11 (95 % CI = 1-111) kertaa suuremmat vasikoilla, joilla oli FTPI (seerumin Ig-pitoisuus < 10,0 g/l), kuin vasikoilla, joilla oli riittävä PI-siirto (P < .05). Vasikoilla, joilla oli riittävä PI-siirto, oli myös 6 päivän viive ensimmäisen taudin puhkeamisiässä verrattuna vasikoihin, joilla oli FTPI (P < .01). Vaikka arvioitiin pienestä määrästä vasikoita, FTPI:n saaneilla vasikoilla oli suurempi riski saada suolistoinfektioita rotaviruksella (odds ratio = 12; 95 % CI = 1-137) ja Cryptosporidium spp.:llä (odds ratio = 9; 95 % CI = 1-72) (P < .05). Tässä tutkimuksessa PI-taso vaikutti alle kuukauden ikäisten vasikoiden suolistosairauksien esiintymiseen ja kuolleisuuteen, mikä vahvistaa asianmukaisen ternimaidon tarjonnan merkityksen vasikoiden terveydelle ja siten mikrobilääkkeiden käytön vähentämiselle lypsykarjataloudessa. Tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia, joissa keskitytään erityisesti PI:n ja tiettyjen vasikoiden enteropatogeeni-infektioiden väliseen suhteeseen.

**Tulos**

Passiivisen immuniteetin ja alle 30 päivän ikäisten lypsävasikoiden terveydentilan välinen yhteys

**Esimerkki 1.2042**

Tässä tutkimuksessa verrataan influenssa A/H1N1pdm09 (A/H1), influenssa A/H3N2 (A/H3) ja muiden hengitystievirusinfektioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta sairaalapotilailla. Perthissä, Länsi-Australiassa sijaitsevaan Sir Charles Gairdner Hospitaliin (Perth, Länsi-Australia) vuosina 2012-2015 hengitystiesairauden vuoksi otettujen 17 332 aikuisen sairaalapotilaan tiedot yhdistettiin tietoihin, jotka sisälsivät käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiotuloksia hengitystieviruksista, mukaan lukien A/H1- ja A/H3-viruksista, influenssa B:stä, ihmisen metapneumoviruksesta, hengitystieinfektioviruksesta ja parainfluenssasta. Näistä 1753:lla (10,1 %) oli testituloksia. Monimuuttujaregressioanalyysejä tehtiin virusten vertailemiseksi kliinisten lopputulosten osalta, mukaan lukien teho-osastolle pääsy, hengityskonehoito, keuhkokuume, oleskelun pituus ja kuolema. Potilailla, joilla oli A/H1, oli suurempi todennäköisyys saada vakavia tuloksia, kuten tehohoitoon joutuminen (OR 2,5, 95 % CI 1,2-5,5, P = 0,016), keuhkokuume (OR 3,0, 95 % CI 1,6-5,7, P < 0,001), ja pienempi riski kotiutua sairaalasta (mikä viittaa pidempään sairaalahoitoaikaan; HR 0,64, 95 % CI 0,47-0,88, P = 0,005) kuin potilailla, joilla oli A/H3. Potilailla, joilla oli muu kuin influenssaviruksen aiheuttama hengitystievirus, oli pienempi todennäköisyys saada vakavia kliinisiä tuloksia kuin A/H1-potilailla, mutta todennäköisyys oli kuitenkin samanlainen kuin A/H3-potilailla. A/H1-virusta sairastavilla sairaalapotilailla oli korkeampi todennäköisyys vakaviin hoitotuloksiin kuin A/H3-virusta tai muita hengitystieviruksia sairastavilla potilailla. Tieto kiertävistä influenssakannoista on tärkeää terveydenhuollon valmiuden kannalta.

**Tulos**

Epidemiologia ja infektiot Pandemian jälkeinen influenssa A/H1N1pdm09 liittyy vakavampiin seurauksiin kuin A/H3N2 ja muut hengitystievirukset aikuisten sairaalahoidossa.

**Esimerkki 1.2043**

Tongjin sairaalassa tutkittiin takautuvasti yhteensä 116 sairaalahoitoon otettua potilasta, joilla oli vahvistettu COVID-19-keuhkokuume ja joiden SARS-CoV-2-spesifiset immunoglobuliinit oli testattu. Kliinisiä, laboratorio- ja radiologisia ominaisuuksia sekä lopputulostietoja verrattiin lievän ja keskivaikean ryhmän ja kuolleen ryhmän välillä. Lisäksi tehtiin paritettu tapaus-verrokkitutkimus, jossa kutakin kuollutta tapausta verrattiin kolmeen samanikäiseen lievään ja kohtalaiseen potilaaseen. Tutkimukseen osallistuneista 116:sta potilaasta 101 lievää tai kohtalaista potilasta jäi eloon ja 15 kuoli. SARS-CoV-2-spesifiset IgM-tasot olivat korkeimmillaan neljännen viikon kuluttua COVID-19-keuhkokuumeen puhkeamisesta, kun taas seerumin IgG-tasot nousivat kahdeksan viikon kuluessa. Seerumin IgM-tasot olivat korkeammat kuolleilla potilailla kuin lievästi tai kohtalaisesti sairastuneilla potilailla (P = 0,024), mutta eivät IgG-tasot. Seerumin IgM-tasot korreloivat negatiivisesti kliinisen lopputuloksen, eosinofiilien määrän ja albumiinipitoisuuden kanssa (r = -0,269, P = 0,003; r = -0,188, P = 0,043; ja r = -0,198, P = 0,033). IgM-vasta-aineen ROC-käyrän alapuolinen alue (AUC) oli 0,681 (95 % CI: 0,517-0,845, P = 0,024). Iän mukaan paritetussa tapaus-verrokkitutkimuksessa seerumin IgM oli korkeampi kuolleilla potilailla kuin lievillä ja keskivaikeilla potilailla (P = 0,019), se korreloi positiivisesti leukosyyttien lukumäärän kanssa (r = 0,260, P = 0,045) ja korreloi negatiivisesti kliinisen lopputuloksen ja albumiinipitoisuuden kanssa (r = -0,337, P = 0,008; r = -0,265, P = 0,041). IgM-tasojen AUC oli 0,704 (95 % CI: 0,534-0,873, P = 0,019). Nämä tulokset osoittavat, että SARS-CoV-2:n spesifisten IgM- ja IgG-vasta-aineiden dynamiikka oli samanlainen kuin SARS-CoV:n dynamiikka, kun taas kohonneet seerumin IgM-pitoisuudet viittaavat huonoon lopputulokseen potilailla, joilla on COVID-19-keuhkokuume. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen pysyvästi.

**Tulos**

Seerumin kohonneet IgM-pitoisuudet viittaavat huonoon lopputulokseen potilailla, joilla on vuoden 2019 keuhkokuumeen coronavirus: Takautuva tapaus-verrokkitutkimus

**Esimerkki 1.2044**

β-ketoestereitä käytetään lähtöaineina syntetisoitaessa β-aminohappoja, jotka ovat joidenkin lääkeryhmien rakennusaineita. Tässä kuvataan β-ketoesterien hydrolyysissä käytettävien hydrolaasien seulontamenettelyjen vertailua, joka on ensimmäinen vaihe β-aminohappojen valmistuksessa. Kaksi testatuista korkean läpimenon seulontamenetelmistä (HTS) perustuu kytkettyihin entsymaattisiin reaktioihin, joissa esterin hydrolyysin aikana vapautuva alkoholi havaitaan luminesenssin tai absorption avulla. Kolmas määritys havaitsee haponmuodostuksesta johtuvan pH-siirtymän indikaattorivärin avulla. Jotta voisimme valita tehokkaimman lähestymistavan seulontaan, arvioimme näitä määrityksiä eri tilastollisilla menetelmillä, joita ovat klassinen Z'-tekijä, standardoitu keskiarvoero (SSMD), Kolmogorov-Smirnov-testi ja t-tilastot. Tämä osoitti, että kaikki kolme määritystä soveltuvat HTS:ään, ja pH-määritys toimi parhaiten. Aineistomme perusteella keskustelemme eri tilastollisten mittareiden selitysvoimasta. Lopuksi käytimme pH-määritystä menestyksekkäästi erittäin nopean hydrolaasin tunnistamiseen entsyymi-substraatti-seulonnassa.

**Tulos**

β-ketoesterien entsymaattisen hydrolyysin HTS-määritysten tilastollinen arviointi

**Esimerkki 1.2045**

Virussairaudet ovat edelleen merkittävä kuolinsyy maailmanlaajuisesti. Rokotteiden ja viruslääkkeiden kehityksestä huolimatta yli kolme miljoonaa ihmistä kuolee vuosittain erilaisiin virusinfektioihin. Vallitsevia viruksia ovat ihmisen immuunikatovirus, hepatiittivirukset sekä ruoansulatuskanavan ja hengitysteiden virukset. Nyt tarvitaan enemmän kuin koskaan vankkoja, helposti mobilisoitavia ja kustannustehokkaita viruslääkkeitä, joilla torjutaan sekä tunnettuja että uusia tautiuhkia. RNA-interferenssiä ja pieniä interferoivia (si)RNA:ita pidettiin alun perin "taikaluotina", koska ne kykenivät estämään minkä tahansa proteiinin synteesin hajottamalla sen komplementaarisen lähetti- RNA-sekvenssin. Erityistä kiinnostusta herätti mahdollisuus heikentää tautien patogeneesiin vaikuttavia viruksen mRNA:ita, joihin rokotteet tai viruslääkkeet eivät pystyneet kohdistumaan. Pian kuitenkin havaittiin, että aktiivisten siRNA-molekyylien toimittaminen infektiokohtaan in vivo oli huomattavasti odotettua vaikeampaa, koska elimistössä oli useita fysiologisia esteitä. Tämä käynnisti uuden tutkimusaallon sellaisten nukleiinihappokuljetusvälineiden kehittämiseksi, jotka voisivat helpottaa siRNA:n turvallista, kohdennettua ja tehokasta antoa terapiana. Näistä kationiset polymeerit ovat osoittautuneet lupaaviksi ehdokkaiksi, koska ne ovat edullisia ja helposti tuotettavissa teollisessa mittakaavassa ja ne sitoutuvat siRNA:han epäspesifisten sähköstaattisten vuorovaikutusten avulla. Nämä nanohiukkaset (NP) voidaan suunnitella toiminnallisesti siten, että ne kohdistuvat infektiokohtaan, parantavat imeytymistä infektoituneisiin soluihin, vapauttavat Tämä artikkeli on osa Ajankohtaista kokoelmaa ''

**Tulos**

R E V I E W Polymers in the Delivery of siRNA for the Treatment of Virus Infections (polymeerit siRNA:n toimittamisessa virusinfektioiden hoitoon)

**Esimerkki 1.2046**

Järjestelmäbiologian monista lääketieteellisistä sovelluksista tartuntataudit ovat yksi tärkeimmistä ja helpoimmin lähestyttävistä kohteista. Katsomme, että immuunijärjestelmän monimutkaisuus on väistämätön seuraus sen evoluutiosta, ja tämä monimutkaisuus on tehnyt tyhjäksi reduktionistiset pyrkimykset kehittää infektioiden hoitoon isännän ohjaamia hoitomuotoja. Koska isäntien infektioherkkyys ja sietokyky vaihtelevat kuitenkin suuresti, isäntään suunnatut hoidot ovat todennäköisesti tehokkaita, koska ne muuttavat herkän isännän biologiaa siten, että saadaan aikaan vaste, joka muistuttaa enemmän eloonjäävän isännän vastetta. Tällaisten hoitojen pitäisi aiheuttaa minimaalista valintapainetta organismeihin, mikä vähentää huomattavasti patogeeniresistenssin kehittymisen todennäköisyyttä. Systeemilääketieteellinen lähestymistapa infektioihin voi tarjota uusia ratkaisuja vanhoihin ongelmiin: on tunnistettava isännän ominaisuudet, joihin voidaan mahdollisesti puuttua terapeuttisin keinoin, ja isännän immuunitekijät, joihin isännän ohjaamat hoidot voisivat kohdistua. Lisäksi on lähes varmaa, että henkeä uhkaavasta infektiosta kärsivien potilaiden joukossa on vielä löytymättömiä alaryhmiä, jotka reagoivat hoitoon eri tavoin, sillä tämä väestö on kliinisesti hyvin heterogeeninen. Kliinisen fenotyypin suuritehoisten tutkimusten tärkeimpänä liikkeellepanevana voimana on pyrkimys siihen, että nämä alaryhmät, joita ei tähän mennessä ole voitu havaita, voitaisiin havaita uusien tekniikoiden tuottamista tiedoista. Potilaiden alaryhmät eivät todennäköisesti ole staattisiaSeriaalinen kliininen ja biologinen fenotyypin määritys voi paljastaa erilaisia taudin patofysiologisia kehityskulkuja, joissa tarvitaan erilaisia terapeuttisia lähestymistapoja. Ehdotamme, että infektiolääketieteen systeemibiologialla on kaksi päätavoitetta: (1) tunnistaa potilaiden alaryhmiä, joilla on yhteisiä hoidettavia piirteitä, ja (2) integroida kliinisistä ja in vitro -lähteistä saatuja korkean läpimenon tietoja, jotta voidaan ennustaa helposti lähestyttäviä terapeuttisia kohteita, joilla on potentiaalia muuttaa yksittäisten potilaiden taudinkulkua. Osoitteet

**Tulos**

Hoitokelpoiset piirteet ja terapeuttiset kohteet: Tartuntatautien systeemibiologian tavoitteet

**Esimerkki 1.2047**

Avoimen lukukehyksen, joka mahdollisesti koodaa 78 aminohappoa sisältävää, 9101 Da:n hydrofobista proteiinia (HP) ja joka on sijoitettu sian tarttuvan gastroenteriitin koronaviruksen (TGEV) genomin 3'-päähän, osoitettiin ilmentyvän viruksen replikaation aikana. Kloonattu HP-geeni sijoitettiin plasmidiin T7 RNA-polymeraasipromoottorin ohjaamana, ja in vitro tuotettujen transkriptien in vitro -translaatio tuotti 9,1 -kDa:n proteiinin, joka oli immunopreparoitavissa sian hyperimmuuniseerumilla TGEV:n vastaista seerumia vastaan. Kaneissa kasvatettu antiseerumi 31 aminohappoa sisältävää synteettistä polypeptidiä vastaan, joka edusti HP:n hydrofiilistä keskialuetta, immunoprecipitoi HP:n spesifisesti TGEV-infektoituneista soluista. HP:n osoitettiin lisäksi assosioituvan mikrosomaalisiin kalvoihin synteesin aikana in vitro, ja sen todettiin olevan tiiviisti yhteydessä endoplasmiseen retikulumiin ja solun pintakalvoihin infektoituneissa soluissa. HP:n solunsisäinen sijainti viittaa siihen, että sillä voi olla merkitystä replikaatiokompleksien kalvoassosiaatioissa tai virionien kokoamisessa. o 1992 Academic Press, Inc. ' '

**Tulos**

Sian tarttuvan gastroenteriitin koronaviruksen genomin 3'-päässä koodattu 9 kDa:n hydrofobinen proteiini on membraaniin assosioitunut.

**Esimerkki 1.2048**

Taustaa: Mikrobiomi-ruoka-aivot-akseliksi (MGBA) kutsutut suolistomikrobiston ja aivojen väliset yhteydet ovat ilmeisiä, mutta niitä ei ole vielä täysin selvitetty. Tässä tutkimuksessa pyritään bibliometrisen analyysin avulla arvioimaan maailmanlaajuista toimintaa tällä nopeasti kehittyvällä alalla ja yksilöimään erityiset painopistealueet, joilla on nykyisin merkitystä MGBA:n kannalta viime vuosikymmenen aikana (2009)(2010)(2011)(2012)(2013)(2014)(2015)(2016)(2017)(2018). Menetelmät: Tässä tutkimuksessa käytetään tiedonkeruussa Scopusta. Käytimme avainsanoja "mikrobiomi-suolikanavan ja aivojen akseli" ja sen synonyymejä, koska olemme huolissamme MGBA:sta sinänsä uutena käsitteenä tutkimuksessa pikemminkin kuin siihen liittyvistä aiheista. VOSviewer-ohjelman versiota 1.6.11 käytettiin visualisoimaan maiden ja kirjoittajien välisiä yhteistyökuvioita ja kehittyviä tutkimusaiheita analysoimalla termien samanaikaista esiintymistä julkaisujen otsikossa ja tiivistelmässä. Tulokset: Vuosina 2009-2018 julkaistiin 51 504 mikrobiomiin liittyvää asiakirjaa, mukaan lukien 1713 MGBA:han liittyvää artikkelia: 829 (48,4 %) alkuperäisartikkelia, 658 (38,4 %) katsausta ja 226 (13,2 %) muuta artikkelia, kuten muistiinpanoja, pääkirjoituksia tai kirjeitä. Yhdysvallat oli ensimmäisellä sijalla 385 esiintymisellä, ja seuraavina olivat Irlanti (n = 161), Kiina (n = 155) ja Kanada (n = 144). h-indeksi oli 106, ja korkeimmat h-indeksit olivat Yhdysvalloissa (69), Irlannissa (58) ja Kanadassa (43). Klusterianalyysi osoitti, että MGBA:n hallitseviin aloihin kuuluu neljä klusteria ja neljä tutkimussuuntaa: "MGBA:n mallintaminen eläinjärjestelmissä", "suolistomikrobiston ja immuunijärjestelmän välinen vuorovaikutus", "suolistomikrobistoon liittyvä ärtyvän suolen oireyhtymä" ja "suolistomikrobistoon liittyvät neurodegeneratiiviset sairaudet". Päätelmät: Tämä tutkimus osoittaa, että MGBA:ta koskeva tutkimus on vähitellen laajentunut maailmanlaajuisesti viimeisten 10 vuoden aikana. Kaiken kaikkiaan tutkimuksessamme havaittiin, että suuri osa MGBA:ta koskevasta työstä keskittyi immunomodulaatioon, ärtyvän suolen oireyhtymään ja neurologisiin kehityshäiriöihin. Huolimatta huomattavasta edistyksestä, joka on havainnollistanut suolistomikrobiston ja aivojen välistä viestintää viimeisten 10 vuoden aikana, on edelleen monia kysymyksiä niiden merkityksestä monien sairauksien terapeuttisessa interventiossa.

**Tulos**

Mikrobiomi-suolikanava-aivot-akselin maailmanlaajuiset tutkimussuuntaukset vuosina 2009-2018: bibliometrinen ja visualisoitu tutkimus.

**Esimerkki 1.2049**

Cornaglia, E.M., Fern~indez, F.M., Gottschalk, M., Barrandeguy, M.E., Luchelli, A., Pasini, M.I., Saif, L.J., Parraud, J.R., Romat, A. ja Schudel, A.A., 1992. Imettävien naudanlihavasikoiden ripulitaudin aiheuttaman sairastuvuuden väheneminen käyttämällä emossa inaktivoitua rotavirus - Escherichia coli -rokotetta, johon on lisätty öljyä. Vet. Microbiol.,. Vuonna 1985 erään suuren argentiinalaisen maatilan naudanlihavasikoiden (2000 eläintä) keskuudessa puhkesi vastasyntyneiden ripuli. Rotavirus todettiin 78 prosentissa ( 106/136 ) ja enterotoksigeeninen Escherichia coli 1,5 prosentissa ( 2/136 ) sairastuneista vasikoista otetuista näytteistä. Vertailun vuoksi rotavirus tunnistettiin vain 1,6 prosentissa (1/63) kliinisesti terveistä vasikoista otetuista näytteistä. Taudinpurkauksen aiheuttanut rotaviruskanta luonnehdittiin serotyypiksi 6, joka kuului ryhmään A. Kolmena seuraavana vuonna emoille tiineyskauden viimeisen kolmanneksen aikana annetun inaktivoidun rotavirus- E. coli -yhdistelmärokotteen suojaavuutta arvioitiin tällä tilalla vertaamalla saman vuoden aikana rokotettujen ja lumelääkkeellä rokotettujen lehmien vasikoiden ripulista johtuvaa sairastuvuutta. Rokotettujen emojen vasikoiden sairastuvuus ripuliin oli 34 % ja 77 % vuonna 1986, 23 % ja 47 % vuonna 1987 ja 15 % ja 34 % vuonna 1988. Vuonna 1987 rokotetuista hiehoista syntyneiden vasikoiden sairastuvuus ripuliin oli 54 prosenttia ja plasebohiehoista syntyneiden vasikoiden 74 prosenttia. Vuonna 1988 ripuliin sairastuvuus oli 41 prosenttia ja 54 prosenttia näiden kahden ryhmän vasikoista. Kaikissa kokeissa hiehojen vasikoilla oli huomattavasti suurempi sairastuvuus kuin lehmien vasikoilla. Erot ripuliin sairastuvuudessa rokotettujen ja lumelääkeryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitseviä (P<0,05 ). Lisätutkimukset osoittivat, että ripuli vaikutti merkittävästi (P< 0,05 ) vasikoiden keskimääräiseen elopainoon vieroitushetkellä ( 5-7 kk ), ja keskimääräinen painonmenetys oli 7,8 kg vasikkaa kohden niiden vasikoiden keskuudessa, joilla oli ripuli.

**Tulos**

Imettävien vasikoiden ripulista johtuvan sairastuvuuden vähentäminen käyttämällä emossa inaktivoitua, öljyllä ja adjuvanteilla täydennettyä rotavirus-Escherichia coli -rokotetta.

**Esimerkki 1.2050**

Sukupolvenvaihteluväli on tartunnan saaneen henkilön tartunta-ajan ja hänen tartuttajansa tartunta-ajan välinen aika. Sukupolvien välejä koskevat todennäköisyystiheysfunktiot ovat olleet tärkeä lähtökohta epidemiamalleissa ja epidemiadatan analysoinnissa. Tässä asiakirjassa määritetään yleinen stokastinen SIR-epidemiamalli ja osoitetaan, että keskimääräinen sukupolviväli pienenee, kun tartunnalle alttiit henkilöt ovat vaarassa saada tartuntakontaktin useista lähteistä. Intuitio tämän taustalla on se, että kun alttiilla henkilöllä on useita potentiaalisia tartunnanantajia, syntyy "kilpajuoksu" tartunnan saamiseksi, jossa vain ensimmäinen tartuntakontakti johtaa tartuntaan. Epidemiassa keskimääräinen sukupolvien välinen aika lyhenee tartunnan yleistymisen kasvaessa. Kutsumme tätä potentiaalisten tartuttajien väliseksi globaaliksi kilpailuksi. Kun tartunta leviää nopeasti kontaktiryhmien sisällä, sukupolviväli voi lyhentyä tartunnan korkean paikallisen esiintyvyyden vuoksi, vaikka maailmanlaajuinen esiintyvyys olisi alhainen. Kutsumme tätä paikallisten potentiaalisten tartuttajien väliseksi kilpailuksi. Simulaatioiden avulla havainnollistamme molempia kilpailutyyppejä. Lopuksi osoitamme, että tartuntakontaktien vaaroja voidaan käyttää sukupolvien välein tapahtuvan leviämisen sijasta arvioimaan tehokkaan lisääntymisluvun ajallista kehitystä epidemiassa. Tämä lähestymistapa johtaa luonnollisesti epidemiatietojen osittaisiin todennäköisyyksiin, jotka ovat hyvin samankaltaisia kuin eloonjäämisanalyysissä esiintyvät todennäköisyydet, mikä avaa lupaavan tien metodologiselle tutkimukselle tartuntatautien epidemiologiassa.

**Tulos**

Sukupolvenvaihdon supistuminen ja epidemiatietojen analysointi

**Esimerkki 1.2051**

Hevosten koronaviruksen (ECoV) tiedetään aiheuttavan kuumeilua, ruokahaluttomuutta ja vaisuutta aikuisilla hevosilla. Vaikka ECoV:n taudinpurkauksista on useita raportteja, yksittäisten hevosten kliinisestä oireilusta taudinpurkauksen ulkopuolella tiedetään vähemmän. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kuvata sellaisten hevosten kliinistä tilannetta, joilla oli todettu ECoV-infektio ja jotka eivät olleet yhteydessä taudinpurkaukseen. Kaikkien Washington State Universityn eläinlääketieteelliseen opetussairaalaan 8 vuoden aikana (2010e2018) otettujen hevosten sairauskertomukset käytiin läpi. Tähän tutkimukseen osallistuneet viisi hevosta olivat yli vuoden ikäisiä, niillä oli diagnosoitu paksusuolen tulehdus, ne testattiin ECoV:n suhteen positiivisiksi reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla ja ne olivat negatiivisia muille suolistopatogeeneille. Mielenkiintoista oli, että neljällä hevosella viidestä oli keskivaikea tai vaikea ripuli, kolmella hevosella oli epänormaali paksusuolen ultraäänitutkimus, kahdella hevosella oli ohimenevä kammiotakykardia ja kahdella hevosella oli kliinis-patologista näyttöä maksan toimintahäiriöstä. ECoV olisi sisällytettävä erotusdiagnoosiin yksittäisten hevosten kohdalla, joilla esiintyy anoreksiaa, kuumetta, letargiaa ja paksusuolen tulehdusta. ECoV-tapausten varhainen tunnistaminen on avainasemassa, jotta voidaan toteuttaa asianmukaisia bioturvallisuustoimenpiteitä taudin mahdollisen leviämisen estämiseksi.

**Tulos**

Hevosten coronaviruksen aiheuttama koliitti hevosilla: A Retrospektiivinen tutkimus

**Esimerkki 1.2052**

SARS-CoV-2:n terapeuttisten kohteiden analysointi ja mahdollisten lääkkeiden löytäminen laskennallisin menetelmin, Acta Pharmaceutica Sinica B, https://doi. Kaksikymmentä rakennetta, mukaan lukien 19 SARS-CoV-2:n kohdetta ja yksi ihmisen kohde, rakennettiin homologisen mallintamisen avulla. ZINC-lääketietokannan kirjastoa, luonnontuotteita ja 78 viruslääkettä seulottiin näitä kohteita ja ihmisen ACE2:ta vastaan. Tämä tutkimus tarjoaa lääkeainekandidaatteja ja kohteita SARS-CoV-2:n in vitro- ja in vivo -tutkimuksia varten. (Mengzhu Zheng), xingzhouli@aliyun.com (Xingzhou Li). † Nämä kirjoittajat osallistuivat tähän työhön yhtä paljon. Tiivistelmä SARS-CoV-2 on aiheuttanut kymmeniä tuhansia infektioita ja yli tuhat kuolemantapausta. Koronavirusinfektioiden hoitoon ei tällä hetkellä ole rekisteröityjä hoitomuotoja. Uusien lääkkeiden kehittämisen aikaa vievän prosessin vuoksi lääkkeiden uudelleensijoitus voi olla ainoa ratkaisu äkillisten tartuntatautien epidemiaan. Analysoimme systemaattisesti kaikki SARS-CoV-2 -geenien koodaamat proteiinit, vertasimme niitä muiden koronavirusten proteiineihin, ennustimme niiden rakenteita ja rakensimme 19 rakennetta, jotka voitiin tehdä homologiamallinnuksella. Suorittamalla kohdepohjaista virtuaalista ligandiseulontaa yhteensä 21 kohdetta (mukaan lukien kaksi ihmisen kohdetta) seulottiin yhdisteiden kirjastoja vastaan, mukaan lukien ZINC-lääketietokanta ja oma luonnontuotteiden tietokantamme. Tärkeiden kohteiden, kuten 3-kymotrypsiinin kaltaisen proteaasin (3CLpro), Spiken, RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) ja papaiinin kaltaisen proteaasin (PLpro) rakennetta ja seulontatuloksia käsiteltiin yksityiskohtaisesti. Lisäksi luotiin tietokanta 78:sta yleisesti käytetystä viruslääkkeestä, mukaan lukien ne, jotka ovat tällä hetkellä markkinoilla ja kliinisissä tutkimuksissa SARS-CoV-2:n osalta. Näiden yhdisteiden mahdollisia kohteita ja tiettyyn kohteeseen vaikuttavia mahdollisia lääkkeitä ennustettiin. Tämä tutkimus tarjoaa uusia johtavia yhdisteitä ja kohteita SARS-CoV-2:n in vitro- ja in vivo -tutkimusten jatkotutkimuksia varten, uutta tietoa parhaillaan kliinisissä tutkimuksissa olevista lääkkeistä sekä mahdollisia uusia strategioita lääkkeiden uudelleenjärjestelyä varten SARS-CoV-2-infektioiden hoitamiseksi.

**Tulos**

Journal Pre-proof SARS-CoV-2:n terapeuttisten kohteiden analysointi ja mahdollisten lääkkeiden löytäminen laskennallisin menetelmin SARS-CoV-2:n terapeuttisten kohteiden analysointi ja mahdollisten lääkkeiden löytäminen laskennallisin menetelmin.

**Esimerkki 1.2053**

Virusinfektiopotilailta saadut ihmisen monoklonaaliset vasta-aineet (human monoclonal antibodies, HuMAbs) voivat tarjota tietoa ihmisen epitoopeista, jotka ovat tärkeitä rokotteiden kehittämisen ja mahdollisten terapeuttisten sovellusten kannalta. Fuusioimalla perifeerisen veren mononukleaarisia soluja yhteensä viideltä influenssarokotuksen saaneelta vapaaehtoiselta äskettäin kehitetyillä SPY-MEG-nimisillä hiiri-ihminen-kimera-fuusiokumppanuussoluilla saatiin 10 hybridoomakloonia, jotka tuottavat vakaana influenssaviruksen vasta-aineita: yksi influenssavirus A H1N1:lle, neljä influenssavirus A:n H3N2:lle ja viisi influenssavirus A:n H3N2:lle ja viisi influenssavirus A:n B:lle. Yllättäen suurin osa HuMAbseista osoitti laajaa alatyypin sisäistä reaktiivisuutta, ja neljällä niistä (kahdella influenssavirus A:lle H3N2:lle ja kahdella influenssavirus A:lle B:lle) oli laaja neutraloiva kyky. Tärkeää on, että epitooppikartoitus osoitti, että kaksi eri luovuttajilta peräisin olevaa laajasti neutraloivaa H3N2-vasta-ainetta tunnistivat saman epitoopin, joka sijaitsee hemagglutiniinin globulaarisen alueen reseptorin sitoutumiskohdan alapuolella ja joka on hyvin konservoitunut H3N2-kannoissa.

**Tulos**

Rokotetuilta terveiltä luovuttajilta saadut laajasti neutraloivat ihmisen monoklonaaliset vasta-aineet influenssavirusta vastaan.

**Esimerkki 1.2054**

Ihmiskohtaisten tartunnanaiheuttajien tutkimista on haitannut optimaalisten pieneläinmallien puute. Viime aikoina on alettu kehittää uusia immuunipuutteisia hiirikantoja, jotka tarjoavat mahdollisuuden käyttää pieneläinmalleja monien ihmiselle ominaisten tartunnanaiheuttajien tutkimiseen. IL2-reseptorin yhteisen gammaketjun geenin kohdennetun mutaation (IL2rg null ) käyttöönotto hiirissä, joilla oli jo ennestään puutteita T- ja B-soluissa, johti läpimurtoon, kun hematopoieettisia kantasoluja sekä toimivia ihmisen lymfaattisia soluja ja kudoksia pystyttiin istuttamaan, mikä johti ihmisen immuunijärjestelmän tehokkaaseen luomiseen immuunipuutteisissa hiirissä. Näistä humanisoiduista hiiristä on tulossa yhä tärkeämpiä prekliinisiä malleja ihmisen immuunikatovirus-1:n (HIV-1) ja muiden ihmiselle ominaisten tartunnanaiheuttajien tutkimisessa. Humanisoituja hiirimalleja on kuitenkin vielä useita mahdollisuuksia parantaa edelleen ihmiselle ominaisten tartunnanaiheuttajien tutkimiseksi. Tähän pyritään ottamalla käyttöön innovatiivisia tekniikoita, jotka yhdessä nopeuttavat uusien geneettisesti muunnettujen hiirimallien kehittämistä, mukaan luettuina i) isännän muokkaaminen siten, että vähennetään synnynnäistä immuniteettia, joka estää ihmissolujen siirtymisen; ii) geneettinen muokkaus siten, että saadaan aikaan ihmissolujen optimaaliseen kasvuun ja toimintaan tarvittavia ihmisspesifisiä kasvutekijöitä ja sytokiineja; iii) sekä uudet solujen ja kudosten siirtoprotokollat. Seuraavan sukupolven" humanisoitujen hiirimallien kehittäminen tarjoaa edelleen jännittäviä mahdollisuuksia luoda vankkoja pieneläinmalleja ihmiselle ominaisten tartunnanaiheuttajien patogeneesin tutkimiseen sekä terapeuttisten aineiden ja kokeellisten rokotteiden tehokkuuden testaamiseen.

**Tulos**

Parempien humanisoitujen hiirimallien tuottaminen ihmisen tartuntatauteja varten NIH Public Access (NIH:n julkinen saatavuus)

**Esimerkki 1.2055**

SARS-taudin maailmanlaajuisen puhkeamisen vuoksi vuonna 2003 tutkittiin SMBR:n viruksenpoistotehoa ja -mekanismia käyttämällä faagi T4:ää malliviruksena. Kahta kalvomoduulia verrattiin keskenään jatkuvassa käytössä noin 75 päivän ajan. Vakaan toiminnan aikana SMBR:n avulla saavutettiin lähes täydellinen faagin poisto molemmissa kalvomoduuleissa. 0,22 mm:n moduulissa kakku-, geeli- ja kalvokerros vaikuttivat faagin poistoon 6,3 log, 3,1 log ja 1,7 log, mikä vahvistaa kalvon pinnalle muodostuvan kakku-/geelikerroksen merkityksen. Kakku-/geelikerroksen vaurioituminen johti faagin poistumisen vähenemiseen. Mitä tulee 0,1 mm:n kalvoon, pelkällä kalvolla oli suuri merkitys faagin poistossa. Aktiivilietteen inaktivointi ja adsorptio kakku-/geelikerroksen avulla vaikuttivat noin 3,6 login verran faagin päivittäiseen poistoon, joten faagia ei kertynyt irtoliuokseen. Tulokset osoittivat, että SMBR oli tehokas järjestelmä, ja sitä suositeltiin viruksia sisältävän jäteveden käsittelyyn. #

**Tulos**

Virusten poistoteho ja -mekanismi upotetulla kalvobioreaktorilla

**Esimerkki 1.2056**

Vuosittain raportoidaan keskimäärin yli kaksi uutta ihmisviruslajia. Rakensimme ihmisvirusten kumulatiivisen lajin löytökäyrän vuodesta 1901 lähtien. Sovelsimme tilastollisen mallin näihin tietoihin; käyrän muoto viittaa vahvasti siihen, että virusten löytämisprosessi ei ole läheskään valmis. Loimme 95 prosentin uskottavan vaihteluvälin vielä löytämättömien viruslajien joukolle, joka on 38-562 lajia. Ekstrapoloimme käyrän ja arvioimme, että vuoteen 2020 mennessä löydetään 10-40 uutta lajia. Vaikka emme voi ennustaa, millaisen terveysuhan nämä uudet virukset aiheuttavat, voimme päätellä, että kansanterveyssuunnittelussa on varauduttava uusiin viruslajeihin. Olisi harkittava järjestelmällisempiä virusten löytämisohjelmia, jotka kattavat sekä ihmiset että ihmisvirusten mahdolliset eläinreservoirit.

**Tulos**

Ihmisen virusten löytämisen ajallinen kehitys

**Esimerkki 1.2057**

Interferoni-stimuloitu geeni 15 (ISG15) on ubikitiinin kaltaisten modifioijien (ULM) perheen jäsen, joka omaksuu βgrasp-taittodomeenin (-domeenit), joka on samanlainen kuin ubikitiini (Ub) ja jolla on vain vähäinen sekvenssihomologia. ISG15 koostuu kahdesta Ubin kaltaisesta domeenista, ja se auttaa immuunijärjestelmää neutraloimaan lukuisten patogeenien aiheuttamia infektioita, ja sillä on tärkeä rooli solujen puolustamisessa monia viruksia, kuten influenssa A:ta, vastaan. Äskettäin havaittiin, että Ub on ISG15:n substraatti, jota voidaan ISGyloida Lys29:llä ja Lys48:lla, kun taas ensin mainittu on hallitsevampi. Tällaisten ISG15-Ub-hybridiketjujen löytyminen toi esiin useita perustavanlaatuisia kysymyksiä tämän konjugaation luonteesta ja vaikutuksesta. Jotta hybridisten ISG15-Ub-ketjujen merkitystä voitaisiin tutkia tarkemmin, tarvitaan näiden ketjujen puhdasta homogeenista materiaalia käyttökelpoisina määrinä. Soveltamalla kehittyneitä kemiallisia strategioita proteiinisynteesiin raportoimme 231-residuen ISG15-Lys29-Ub-hybridiketjun täydellisestä kemiallisesta synteesistä. Synteesin aikana törmäsimme liukenemattomiin peptidifragmentteihin, ja siksi kehitimme uuden reversiibelin Acm-pohjaisen liukenemista estävän tunnisteen, jolla tämä este voidaan ratkaista tehokkaasti. Tätä uutta Acm-tunnistetta verrattiin tunnettuun Arg-pohjaiseen Acm-liukenemista estävään tunnisteeseen, ja se osoittautui luotettavammaksi sisällyttämisen ja tehokkuuden suhteen, kuten osoitettiin natiivin ISG15-Ub-hybridiketjun synteesissä.

**Tulos**

Kokonaiskemiallinen synteesi ISGyloidun-ubikitiini-hybridiketjun synteesistä, jota avustavat asetamidometyylijohdannaiset, joilla on kaksoistoiminnot

**Esimerkki 1.2058**

Eukaryoottisten antientsyymigeenien ilmentyminen edellyttää þ 1 translaatiokehysten siirtymistä. Useimpien selkärankaisten antientsyymi-mRNA:iden dekoodauksessa tapahtuvaa frameshiftia stimuloi frameshift-kohdan 3 0 RNA-pseudoknootti. Vaikka itse frameshifting-tapahtuma on konservoitunut monissa eri organismeissa hiivasta nisäkkäisiin, selkärangattomien antientsyymien mRNA:ssa ei viime aikoihin asti tunnettu vastaavaa 3 0 RNA-pseudoknotia. Nyt on osoitettu, että selkärankaisista kaukana olevien selkärangattomien eläinten antientsyymigeenit koodaavat pseudoknotia, joka eroaa rakenteeltaan ja alkuperältään selkärankaisten vastaavista. 3 0 kehyssiirtymää aiheuttavan stimuloijan tunnistaminen välimuotoisissa lajeissa tai muissa selkärangattomissa on edelleen ratkaisematta.

**Tulos**

Uuden antientsyymin mRNA 11 Frameshifting Stimulatory Pseudoknotin tunnistaminen erilaisten selkärangattomien alaryhmässä ja sen ilmeinen puuttuminen välimuotoisista lajeista.

**Esimerkki 1.2059**

Coxsackievirus B3 (CVB3) -infektion aikana hepatiitti on mahdollisesti hengenvaarallinen komplikaatio erityisesti vastasyntyneillä. Tutkimukset tyypin I interferoni (IFN-I)-reseptorin (IFNAR) puutteellisilla hiirillä paljastivat IFN-I-akselin keskeisen roolin CVB3-infektiolta suojautumisessa, mutta IFN-I:n lähdettä ja solutyyppejä, joiden on oltava IFNAR:n laukaisemia, jotta ne edistävät eloonjäämistä, ei vielä tunneta. Havaitsimme, että CVB3-infektoituneilla IFN-β-reportterihiirillä todettiin tehokas reportteriinduktio erityisesti hepatosyyteissä ja vain vähäisessä määrin maksassa asuvissa makrofageissa. Vastaavasti hiiren tai ihmisen primaaristen hepatosyyttien in vitro CVB3-infektio indusoi runsaasti IFN-β-vasteita. IFNAR:n laukaisupaikkojen tunnistamiseksi teimme kokeita Mx-reporttihiirillä, jotka CVB3-infektion jälkeen osoittivat massiivista luciferaasi-induktiota maksassa. Immunohistologiset tutkimukset osoittivat, että CVB3-infektion aikana hepatosyyttien MX1-ekspressio indusoitui ensisijaisesti IFNAR- eikä IFN-III-reseptorin (IFNLR) laukaisun seurauksena. CVB3-infektiotutkimukset primaarisilla PLOS Pathogens | https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007235 3. elokuuta 2018 1 / 23 OPEN ACCESS Citation: Koestner W, Spanier J, Klause T, Tegtmeyer P-K, Becker J, Herder V, et al. (2018) Interferoni-beeta-ekspressio ja tyypin I interferonireseptorin signalointi hepatosyyteissä estävät maksan nekroosia ja viruksen leviämistä Coxsackievirus B3-infektoituneissa hiirissä. PLoS Pathog 14(8): e1007235. Tulehdus" (Yhdistyneeseen kuningaskuntaan). Rahoittajilla ei ollut roolia ihmisen hepatosyyteissä, joissa joko IFN-I- tai IFN-III-akseli oli estynyt, osoitti myös, että ISG-induktioon tarvittiin ensisijaisesti IFNAR- ja vähäisemmässä määrin IFNLR-käynnistystä. Mielenkiintoista on, että CVB3-infektoituneilla hiirillä, joilla oli hepatosyytti-spesifinen IFNAR-ablaatio, ilmeni vakavaa maksasolujen nekroosia ja ubiikkista viruksen leviämistä, joka johti kuolemaan johtavaan tautiin, joka havaittiin vastaavasti klassisilla IFNAR - -hiirillä. Yhteenvetona havaitsimme, että CVB3-infektion aikana hepatosyytit ovat merkittäviä IFN-I:n tuottajia ja että maksa on myös elin, jossa esiintyy voimakasta IFNAR-aktivoitumista. Tärkeää on, että hepatosyyttien on oltava IFNAR-triggeroituja, jotta voidaan estää viruksen leviäminen ja varmistaa eloonjääminen. Nämä tiedot ovat yhteensopivia sen hypoteesin kanssa, että CVB3-infektion aikana hepatosyytit toimivat tärkeinä IFN-I:n tuottajina ja sensoreina paitsi hiirissä myös ihmisessä. Kirjoittajan yhteenveto CVB3 kuuluu ihmisen enteroviruksiin, ja se tarttuu ulosteen ja suun välityksellä. CVB3-infektiot ovat useimmiten huomaamattomia tai aiheuttavat flunssan kaltaisia oireita, mutta ne voivat aiheuttaa myös vakavia sairauksia, kuten sydänlihastulehdusta, haimatulehdusta ja hepatiittia. Vaikka CVB3 ei laukaise tehokkaasti plasmasytoidisia dendriittisoluja, jotka ovat monissa muissa virusinfektioissa pääasiallisia IFN-I:n tuottajia, IFNAR-signalointi on ratkaisevassa asemassa CVB3:n hallinnassa. Siksi tutkimme, mitkä solut stimuloituvat tuottamaan IFN-I:tä CVB3-infektion jälkeen ja minkä solutyyppien on oltava IFNAR-kytkettyjä, jotta ne antavat virussuojan. Havaitsimme, että CVB3-infektion jälkeen IFN-β:tä ilmentyi pääasiassa maksassa, erityisesti hepatosyyteissä eikä maksassa asuvissa makrofageissa. Tämä vahvistettiin in vitro CVB3-infektiokokeissa, joissa käytettiin primaarisia hiiren ja ihmisen hepatosyyttejä. Mielenkiintoista oli, että viruksen hallintaan tarvittiin hepatosyyttien IFNAR-signalointia. Yhteenlaskettuna tietomme osoittavat, että hepatosyytit, eivätkä immuunisolut, ovat keskeisiä synnynnäisiä efektorisoluja, joilla on merkitystä CVB3-infektion hallinnassa. Hepatosyytit ovat keskeisiä efektorisoluja Coxsackievirus-immuniteetissa PLOS Pathogens | https://doi.org/10.

**Tulos**

Interferoni-beeta-ekspressio ja tyypin I interferonireseptorin signalointi hepatosyyteissä estävät maksan nekroosia ja viruksen leviämistä Coxsackievirus B3:lla infektoituneissa hiirissä.

**Esimerkki 1.2060**

Naudan respirovirus 3, joka tunnetaan myös nimellä naudan parainfluenssavirus tyyppi 3 (BPIV3), on yksi tärkeimmistä nuorten ja aikuisten nautojen hengitystievirusten aiheuttajista. Nopea diagnoosi voisi auttaa merkittävästi hillitsemään epidemioita ja siten välttämään taloudellisia menetyksiä. Vankan isotermisen visuaalisen menetelmän puuttuminen aiheuttaa kuitenkin vaikeuksia. Tässä tutkimuksessa kehitettiin uusi isoterminen määritys BPIV3:n havaitsemiseksi. Menetelmään kuuluu lateraalivirtausmittaus (LFD) yhdistettynä käänteiseen transkriptioon perustuvaan rekombinaasipolymeraasimonistukseen (RT-RPA). Ensin testattiin BPIV3 LFD RT-RPA:n analyyttinen herkkyys ja spesifisyys. LFD RT-RPA-määrityksen havaitsemisraja on enintään 100 kopiota reaktiota kohti 30 minuutissa 38 °C:ssa. Sen jälkeen LFD RT-RPA:n suorituskykyä arvioitiin 95 kliinisen näytteen avulla. Verrattuna qPCR:ään LFD RT-RPA -määrityksen kliininen herkkyys oli 94,74 %, kliininen spesifisyys 96,05 % ja kappa-kerroin 0,8734. Nämä tulokset ovat osoittaneet, että menetelmä on tehokas ja vaikuttava ja että sitä voidaan kehittää hoitopisteprotokollaksi BPIV3:n diagnosoimiseksi.

**Tulos**

Sivuttaisvirtausmittari yhdistettynä käänteiseen transkriptioon perustuvaan rekombinaasipolymeraasimonistukseen naudan respiroviruksen 3 nopeaa ja visuaalista havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.2061**

On saatu näyttöä siitä, että aikuisten hematopoieettiset kudokset ja muut elimet sisältävät lepotilassa olevia kantasoluja (SC), jotka ovat primitiivisempiä kuin muut, jo rajoitetut, monopotentit kudokseen sitoutuneet kantasolut (TCSC). Nämä havainnot herättävät useita kysymyksiä, kuten näiden solujen kehitysperäisyys, niiden todellinen pluripotentti tai multipotentti luonne, mitä pintamerkkejä ne ilmentävät, miten ne voidaan tehokkaasti eristää aikuisten kudoksista ja mikä on niiden rooli aikuisen elimistössä. Näiden solujen fenotyyppi ja joidenkin alkion SC-soluille (ESC-solut), epiblastin SC-soluille (EPiSC-solut) ja primordiaalisille sukusoluille (PGC-solut) ominaisten geenien ilmentyminen viittaavat siihen, että ne sijoittuvat kehittyviin kudoksiin jo varhaisessa alkionvaiheessa aikuisten SC-solujen esiasteina. Tässä katsauksessa keskustelemme kriittisesti kaikista näistä kysymyksistä ja käsityksestä, jonka mukaan pienet lepotilassa olevat, vaeltaviin PGC-soluihin liittyvät kantasolut, joita kuvataan hyvin pieniksi alkion kaltaisiksi kantasoluiksi (very small embryonic-like stem cells, VSELs), laskeutuvat alkionkehityksen aikana luuytimeen ja muihin elimiin aikuisten kudoksiin sitoutuneiden kantasolujen (tissue committed stem cells, TCSCs) varapopulaatioksi ja osallistuvat useisiin kudosten tai elinten nuorentumiseen, ikääntymiseen ja syöpien synnynnäiseen syntyyn liittyviin prosesseihin. Uusimmat tulokset ihmisen VSEL-kantasolujen onnistuneesta ex vivo -laajentumisesta kemiallisesti määritellyissä väliaineissa, joissa ei ole syöttökerroksen soluja, avaavat uusia ja jännittäviä mahdollisuuksia niiden soveltamiseen regeneratiivisessa lääketieteessä. ELH SCs elutrioitumisperäiset kantasolut EPiSCs epiblastin kantasolut ICM sisäinen solumassa MAPCs multipotentit aikuisten kantasolut Ratajczak et al.

**Tulos**

Aikuisten kantasoluosastoa koskeva uusi näkemys hyvin pienten, alkion kaltaisten kantasolujen rauhallisen populaation näkökulmasta HHS Public Access HHS Public Access

**Esimerkki 1.2062**

Taustaa: Laboratoriolla on aina ollut erittäin tärkeä rooli sairauksien diagnosoinnissa. Kaikkien tautiohjelmien onnistuminen perustuu toimivaan laboratorioverkostoon. Terveydenhuollon laboratoriopalvelut ovat olennainen osa terveydenhuoltojärjestelmää. Luotettavat laboratoriopalvelut vaikuttavat sekä kliinisten että kansanterveydellisten toimintojen, kuten seurannan, diagnosoinnin, ennaltaehkäisyn, hoidon, tutkimuksen ja terveyden edistämisen, tehokkuuteen ja vaikuttavuuteen. Afrikan alueellisen poliolaboratorion perustaminen polion hävittämistä koskevaa aloitetta varten on osaltaan tukenut maita niiden pyrkimyksissä vahvistaa laboratoriokapasiteettia. Ohjelman päättymisen kynnyksellä olemme tässä artikkelissa esitelleet esimerkkejä tästä panoksesta kahdessa Afrikan alueen maassa: Norsunluurannikko ja Kongon demokraattinen tasavalta. Menetelmät: Norsunluurannikolla (RCI) ja Kongon demokraattisessa tasavallassa (DRC) tehtiin kuvailevia tutkimuksia lokakuusta joulukuuhun 2014. Laboratoriokäyntien ja arviointien aikana kerättiin tietoja kyselylomakkeiden ja itse tehtyjen ja syvähaastattelujen ja ryhmäkeskustelujen sekä kirjausten ja havainnoinnin avulla. Tulokset: PEI:n taloudellisen tuen ansiosta suurin osa poliolaboratoriossa työskentelevästä 14:stä (Kongon demokraattinen tasavalta) ja 12:sta (Kongon demokraattinen tasavalta) työntekijästä voidaan pitää kokoaikaisena tai osa-aikaisena. PEI:n tukeman laboratorion teknisen henkilökunnan koulutuksen avulla saatiin taitoja ja tietoja, jotka vahvistavat laboratorioiden valmiuksia ja suorituskykyä laboratorion laadukkaan toiminnan, prosessien ja tekniikoiden, kuten soluviljelyn, osalta. Samoin parannettiin infrastruktuuria ja hankittiin laitteita. Laboratorion yleisiä laatustandardeja, mukaan lukien koko laboratorion keskeiset osatekijät, parannettiin PEI:n akkreditointiprosessin avulla. Päätelmät: Polion hävittämisaloite on hyvä esimerkki panoksesta kansanterveyslaboratoriojärjestelmien vahvistamiseen Afrikan alueella. Se on luonut vahvan poliolaboratorioverkoston, joka on osaltaan vahvistanut valmiuksia ja laajentanut sitä muiden ensisijaisten virustautien, kuten tuhkarokon, keltakuumeen, influenssan, MERS-CoV:n ja Ebolan, valvontaan. Tämä voisi toimia oppina ja hyvänä esimerkkinä laboratoriopohjaisesta seurannasta, jonka avulla voidaan parantaa tautien ehkäisyä, havaitsemista ja valvontaa keskituloisissa ja matalan tulotason maissa WHO:n ja kumppaneiden pyrkiessä polion hävittämiseen maailmasta.

**Tulos**

c Maailman terveysjärjestön maiden välinen tukitoimisto, Ouagadougou, Burkina Faso d Laajennettu immunisaatio-ohjelma, WHO:n Afrikan aluetoimisto, maiden välinen tukiryhmä.

**Esimerkki 1.2063**

Rintakehän röntgenkuvaus on "kultainen standardi" diagnosoinnissa ja vaikeusasteen arvioinnissa yhteisperäisessä keuhkokuumeessa (CAP). Sitä ei kuitenkaan voida käyttää lasten CAP:n rutiinitutkimuksena. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia prealbumiinin (PA) roolia lasten CAP:ssa ja määrittää edelleen PA:n hyödyllisyys lasten CAP:n diagnosoinnissa ja vakavuuden arvioinnissa. Kyseessä oli retrospektiivinen analyysi 174 tapauksesta, joissa sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla oli CAP. Seuraavat indikaattorit kirjattiin ylös: elintoiminnot, tulehdusindeksit, PA ja hengitystiepatogeenien immunoglobuliini M -vasta-ainetestin tulokset. Kontrolliryhmäksi valittiin yhteensä 33 tervettä lasta. CAP- ja kontrolliryhmien välisiä laboratoriokokeiden tuloksia verrattiin. CAP-ryhmä jaettiin edelleen lievään CAP-ryhmään ja vaikeaan CAP-ryhmään, ja kahden ryhmän elintoimintoja ja laboratoriotutkimustuloksia verrattiin. Mycoplasma pneumoniaen kokonaispositiivisuusprosentti tässä tutkimuksessa oli 27,4 %, eikä eri vuodenaikoina ollut merkittävää eroa (P = 0,356). Verrattuna kontrolliryhmään prokalsitoniinin ja C-reaktiivisen proteiinin välillä ei ollut merkittävää eroa CAP-ryhmässä (P = 0,355, 0,061). Valkosolujen määrä, neutrofiilien prosenttiosuus, neutrofiilien määrä ja erytrosyyttien laskeutumisnopeus olivat CAP-ryhmässä merkitsevästi korkeammat kuin kontrolliryhmässä, ja PA oli merkitsevästi alhaisempi kuin kontrolliryhmässä (kaikki P < 0,05). Perinteisellä raja-arvolla (<170 mg/l) PA:n herkkyys CAP-diagnoosille oli 0,847, mikä oli merkittävästi korkeampi kuin perinteiset tulehdusindikaattorit. Lisäksi todettiin, että PA oli monimuuttuja-analyysin perusteella riippumaton CAP:lta suojaava tekijä lapsilla (kertoimen suhde: 0,974; 95 %:n luottamusväli: 0,956-0,993; P = 0,008). PA-taso oli vaikean CAP:n ryhmässä merkittävästi alhaisempi kuin lievän CAP:n ryhmässä (P = 0,001). Kun raja-arvo oli 125 mg/l, PA:n herkkyys CAP:n vakavuuden arvioinnissa oli 0,703 ja spesifisyys 0,714. Yhdistettynä perinteisiin tulehdusmarkkereihin PA voi parantaa CAP:n diagnostista tehokkuutta lapsilla. PA:ta voidaan käyttää vertailumerkkiaineena täydentämään rintakehän röntgensäteilyä lasten CAP:n vakavuuden arvioinnissa. Lyhenteet: CAP = yhteisöperäinen keuhkokuume, CRP = C-reaktiivinen proteiini, ESR = erytrosyyttien laskeutumisnopeus, LRI = alempien hengitysteiden infektiot, MP = Mycoplasma pneumoniae, PA = prealbumiini, PCT = prokalsitoniini, RR = hengitystaajuus, WBC = valkosolujen määrä.

**Tulos**

Arvokkaat hematologiset indikaattorit diagnoosin ja vaikeusasteen arvioinnissa kiinalaisilla lapsilla, joilla on yhteisperäinen keuhkokuume.

**Esimerkki 1.2064**

Mononegaviruksissa cap-MTaasiaktiivisuus on osallistunut RNA:n cap-rakenteen 2'O-metylaatioon ja N7-metylaatioon. Näillä toiminnoilla on kriittinen rooli viruksen elinkaaressa, sillä N7-metylaatio varmistaa tehokkaan viruksen mRNA:n translaation ja 2'O-metylaatio vaikeuttaa isännän synnynnäisen immuniteetin havaitsemista viruksen RNA:sta. Sudanin ebolaviruksen (SUDV) MTaasi+CTD-domeenin toiminnallinen karakterisointi paljasti sisäisiin adenosiinijäämiin kohdistuvia kapselista riippumattomia metyylitransferaasiaktiviteetteja. Tämän lisäksi MTaasi+CTD metyloi myös cap-guanosiinin N7-aseman ja n1-guanosiinin 2'O-aseman edellyttäen, että RNA on riittävän pitkä. Kaiken kaikkiaan nämä tulokset viittaavat siihen, että filoviruksen MTaasit ovat kehittyneet kohti kaksoisaktiivisuutta, jolla on erilaiset substraattispesifisyydet. Vaikka on hyvin todettu, että cap-riippuvaiset metylaatiot edistävät proteiinien translaatiota ja auttavat jäljittelemään isäntä-RNA:ta, alkuperäisen cap-riippumattoman metylaation karakterisointi avaa uusia tutkimusmahdollisuuksia selvittää RNA:n sisäisten metylaatioiden roolia viruksen replikaatiossa.

**Tulos**

Sudanin ebolaviruksen L-proteiinin metyylitransferaasialue kohdistuu spesifisesti RNA-substraattien sisäisiin adenosiiniin korkkirakenteen lisäksi.

**Esimerkki 1.2065**

Kliininen metagenomiikka (CMg) on tieteenala, jolla tarkoitetaan kaiken kliinisessä näytteessä esiintyvän nukleiinihappomateriaalin sekvensointia, jonka tarkoituksena on saada talteen kliinisesti merkityksellistä mikrobitietoa. Diagnostiikan näkökulmasta seuraavan sukupolven sekvensointi (NGS) tarjoaa mahdollisuuden tunnistaa nopeasti oletetut patogeenit ja ennustaa niiden mikrobilääkeresistenssiprofiilit, jotta voidaan optimoida kohdennettuja hoito-ohjelmia. Sen jälkeen kun metagenomiikka otettiin käyttöön lähes kymmenen vuotta sitten, lukuisissa raporteissa on kuvattu onnistuneita sovelluksia yhä useammissa biologisissa näytteissä, kuten hengitysteiden eritteissä, aivo-selkäydinnesteessä, ulosteessa, veressä ja kudoksissa. Sekvensointi- ja laskentatekniikoiden huomattava kehitys viime vuosina on tehnyt CMg:stä lupaavan työkalun kliinisen mikrobiologian laboratorioissa. Lisäksi näytekohtaiset kustannukset ja näytteen vastaanottamisesta kliiniseen hoitoon kuluva aika pienenevät jatkuvasti, mikä tekee CMg:n mahdollisuudesta entistä toteuttamiskelpoisemman. CMg:hen liittyy kuitenkin monia vaikeuksia, jotka edellyttävät lisäparannuksia, kuten tietotekninen infrastruktuuri ja analyyttiset putkilinjat. Näin ollen tässä katsauksessa keskitytään arvioimaan kattavasti CMg:n sovelluksia diagnostisiin tarkoituksiin ja alatyypinmääritykseen. Kruunu

**Tulos**

Kliinisen metagenomiikan korostaminen diagnostisen päätöksenteon tehostamiseksi: Askel kohti laajempaa käyttöönottoa

**Esimerkki 1.2066**

Houttuynia cordata Thunb. (H. cordata) -kasvista uutettua eteeristä öljyä käytetään laajalti perinteisessä kiinalaisessa lääketieteessä sen erinomaisten biologisten toimintojen vuoksi. Eteerisen öljyn epäpuhtaudet ja puutteelliset valmisteet rajoittavat kuitenkin sen turvallisuutta ja tehokkuutta. Tässä ehdotimme strategiaa H. cordatan eteerisen öljyn (HEO) valmistamiseksi turvallisesti ja tehokkaasti yhdistämällä liuotinuutto ja makrohuokoinen hartsipuhdistus joustavasti ja kapseloimalla se sitten mikroemulsiolla. Uutto- ja puhdistusprosessi optimoitiin ortogonaalisella koesuunnittelulla ja adsorptio-desorptiotesteillä. Puhtaan HEO:n keskimääräiseksi houttuyniinipitoisuudeksi vahvistettiin 44,3 % ± 2,01 %, mikä tarjosi suuret mahdollisuudet teolliseen käyttöön. Tämän jälkeen puhdas HEO:lla ladattu mikroemulsio valmistettiin korkeapainehomogenisoinnilla, ja se karakterisoitiin täysin. Tulokset osoittivat, että puhdas HEO:lla ladattu mikroemulsio valmistettiin onnistuneesti, ja sen keskimääräinen hiukkaskoko oli 179,1 nm ja kapseloitumisaste oli korkea, 94,7 %. Lisäksi turvallisuuden arviointitestit ja in vitro -viruslääketestit osoittivat, että HEO:n turvallisuus ja aktiivisuus paranivat merkittävästi sen jälkeen, kun se oli puhdistettu D101-hartsilla, ja ne paranivat edelleen mikroemulsiokapseloinnilla. Nämä tulokset osoittivat, että HEO:n puhdistus makrohuokoisella hartsilla ja sen jälkeinen mikroemulsiokapselointi olisi lupaava lähestymistapa HEO:n teolliseen soveltamiseen viruslääkehoitoihin.

**Tulos**

molekyylit Houttuynia cordata Thunb.:n puhdistus. Eteerisen öljyn puhdistaminen makrohuokoisen hartsin avulla ja sen jälkeen mikroemulsiokapseloinnin avulla sen turvallisuuden ja antiviraalisen aktiivisuuden parantamiseksi.

**Esimerkki 1.2067**

Kehitettiin kvantitatiivinen analyysi ja kromatografinen sormenjälki kiinalaisen yrtin Scutellaria baicalensis Georgi laadun arvioimiseksi kapillaarielektroforeesitekniikalla (CE). Erottelu suoritettiin 50,0 cm (42,0 cm detektoriikkunaan) × 75 m i.d. sulatetun piidioksidin kapillaarilla, ja CE-sormenjälkiolosuhteet optimoitiin käyttämällä yhdistelmää, jossa käytettiin keskitettyä yhdistelmäsuunnittelua ja monimuuttuja-analyysiä. Menetelmän kehittämisessä käytettiin optimoitua puskurijärjestelmää, joka sisälsi 15 mM boraattia, 40 mM fosfaattia, 15 mM SDS:ää, 15 % (v/v) asetonitriiliä ja 7,5 % (v/v) 2-propanolia, ja peruserotus saavutettiin 15 minuutissa. Tärkeimpien aktiivisten komponenttien (baikaliini, baikalieiini ja wogoniini) määritys suoritettiin optimoidulla CE-olosuhteella. Lineaariset suhteet olivat hyviä tutkituilla pitoisuusalueilla (R 2 -arvot: 0,9997 baikaliinille, 0,9992 baikaliinille ja 0,9983 wogoniinille). Näiden kohdekomponenttien keskimääräiset talteenotot olivat 96,1-105,6 %, 98,6-105,2 % ja 96,3-105,0 %. CE-sormenjälkiä yhdistettynä kvantitatiiviseen analyysiin voidaan käyttää S. baicalensiksen laadunarvioinnissa.

**Tulos**

Kvantitatiivinen analyysi ja kromatografinen sormenjälki Scutellaria baicalensis Georgi -kasvin laadun arvioimiseksi kapillaarielektroforeesin avulla.

**Esimerkki 1.2068**

Urtica dioica -agglutiniini (UDA) on pieni, 8,7 kDa:n kokoinen kasvimonomeerinen lektiini, jolla on nasetyyliglukosamiinispesifisyys ja joka inhiboi Nidovirales-viruksia in vitro. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin ensin UDA:n tehoa eri SARS-CoV-kantojen replikaatioon Vero 76 -soluissa. UDA esti viruksen replikaatiota annosriippuvaisesti ja vähensi Urbani-kannan virustuotosta 90 prosenttia 1,1 ± 0,4 g/ml:n annoksella Vero 76 -soluissa. Tämän jälkeen UDA:n tehoa testattiin tappavassa SARS-CoV-infektiossa BALB/c-hiirimallissa. BALB/c-hiiret infektoitiin kahdella LD 50 (575 PFU) viruksella 4 tunnin ajan ennen kuin hiirille annettiin vatsansisäisesti UDA:ta 20, 10, 5 tai 0 mg/kg/vrk 4 päivän ajan. Hoito UDA:lla annoksella 5 mg/kg suojasi hiiriä merkittävästi tappavalta infektiolta hiirille mukautetulla SARS-CoV:llä (p < 0,001), mutta ei vähentänyt merkittävästi viruksen keuhkotitteriä. Kaikki virustartunnan saaneet hiiret, jotka saivat UDA-hoitoa, olivat myös merkittävästi suojattuja painonpudotukselta (p < 0,001). UDA vähensi myös tehokkaasti keuhkojen patologiapistemääriä. Virusaltistuksen jälkeisenä päivänä 6 kaikilla UDA:ta saaneiden hiirten ryhmillä oli paljon pienempi keuhkojen paino kuin lumelääkehoitoa saaneilla hiirillä. Näin ollen tietomme viittaavat siihen, että hiirten SARS-infektion UDA-hoito johtaa huomattavaan terapeuttiseen vaikutukseen, joka suojaa hiiriä kuolemalta ja painonpudotukselta. Lisäksi UDA:n vaikutustapaa in vitro tutkittiin edelleen käyttämällä elävää SARS-CoV Urbani -kannan virusta ja SARS-CoV-piikillä (S) pseudotyypitettyjä retrovirushiukkasia. UDA esti spesifisesti elävän SARS-CoV:n tai SARS-CoV-pseudotyyppisen viruksen replikaatiota, kun sitä lisättiin juuri ennen adsorptiota mutta ei adsorption jälkeen. Nämä tiedot viittaavat siihen, että UDA todennäköisesti estää SARS-CoV-infektion kohdistamalla sen replikaatiosyklin varhaisiin vaiheisiin eli adsorptioon tai penetraatioon. Lisäksi osoitimme, että UDA neutralisoi viruksen infektiivisyyden oletettavasti sitoutumalla SARS-CoV:n piikki- (S) glykoproteiiniin. Lopuksi viruksen replikaation estämisen kohdemolekyyli karakterisoitiin osittain. Kun UDA altistettiin N-asetyyliglukosamiinille ja sen jälkeen UDA:ta lisättiin soluihin juuri ennen adsorptiota, UDA ei estänyt virusinfektiota. Nämä tiedot tukevat päätelmää, jonka mukaan UDA saattaa sitoutua glykosyloitujen kuoriglykoproteiinien N-asetyyliglukosamiinin kaltaisiin jäämiin ja estää siten viruksen kiinnittymisen soluihin. (D.L. Barnard). tartunnan saaneiden henkilöiden korkea kuolleisuus ja sairastuvuus. Heinäkuun 31. päivään 2003 mennessä SARS-tapauksia oli raportoitu yli 8000 ja SARSiin liittyviä kuolemantapauksia lähes 800 ympäri maailmaa. SARS-CoV:n molekyylievoluutiota koskevat tutkimukset viittaavat siihen, että virus on peräisin muista kuin ihmisestä peräisin olevista lähteistä (Guan et al., 2003) . Siviilikissan koronaviruksen osoitettiin olevan yli 99-prosenttisesti identtinen SARS-CoV:n kanssa, ja molempien virusten välillä on vain vähän poistoja ja mutaatioita. SARS-CoV:llä osoitettiin olevan 29 nukleotidin deletio suhteessa sivilettikissan virukseen, mikä mahdollisesti viittaa siihen, että virus on siirtynyt suoraan sivilettikissasta ihmiseen (Guan et al., 2003). Virus on saattanut siirtyä ihmiseen, kun siviettikissa 0166-3542/$ - katso etusivuosa.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen replikaation estäminen tappavassa SARS-CoV BALB/c-hiirimallissa pistävän nokkosen lektiinillä, Urtica dioica agglutiniinilla.

**Esimerkki 1.2069**

Somatostatiinireseptori 2 (SSTR2) on ihmisen rintasyövän solujen proliferaation negatiivinen säätelijä. Koska SSTR2:sta koiran maitorauhaskasvaimessa (MGT) on vain vähän tietoa, selvitimme sen jakautumisen ja ilmentymistason normaalissa maitorauhasessa, hyvänlaatuisessa MGT:ssä ja pahanlaatuisessa MGT:ssä. Immunohistokemiallisella värjäyksellä määritetty SSTR2:n ilmentyminen havaittiin luminaalisten epiteelisolujen sytoplasmassa. Intensiteetti korreloi negatiivisesti pahanlaatuisuuden kanssa: normaaleissa kudoksissa ja joissakin hyvänlaatuisissa kasvaimissa oli korkeimmat tasot, kun taas pahanlaatuisissa kasvaimissa SSTR2-ekspressiota oli vähän tai ei lainkaan. Western blottingin osalta SSTR2-proteiinitaso hyvänlaatuisissa kasvaimissa oli huomattavasti alhaisempi kuin normaalissa maitorauhasessa. Toisaalta SSTR2-proteiinitasot kahdessa kolmesta pahanlaatuisesta kasvaimesta olivat korkeammat kuin muissa ryhmissä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että SSTR2-ekspressio muuttuu koiran MGT:n pahanlaatuisuuden mukaan.

**Tulos**

Somatostatiinireseptori 2:n ilmentymisen muuttuminen koiran maitorauhaskasvaimessa.

**Esimerkki 1.2070**

Koska entsyymeillä on erittäin suuri selektiivisyys ja tehokkuus lähes kaikkien kemiallisten reaktioiden katalysoinnissa soluissa, niillä on elintärkeä rooli organismin elämässä, ja siksi niistä on tullut usein lääkesuunnittelun kohteita. Olennainen vaihe entsyymeihin kohdistuvien lääkkeiden kehittämisessä on tunnistaa lääkeaineen ja entsyymin väliset vuorovaikutukset soluissa. Tämä on sekä aikaa vievää että kallista tehdä pelkästään kokeellisten tekniikoiden avulla. Vaikka tähän on kehitetty joitakin laskennallisia menetelmiä, jotka perustuvat entsyymien kolmiulotteisen rakenteen tuntemukseen, niiden käyttö on valitettavasti melko rajallista, koska monien entsyymien kolmiulotteiset rakenteet ovat edelleen tuntemattomia. Tässä raportoimme sekvenssipohjaisen ennustajan, nimeltään "iEzy-Drug", jossa kukin lääkeaineyhdiste muotoiltiin molekyylisellä sormenjäljellä, jossa oli 258 ominaisuuden komponenttia, kukin entsyymi Choun pseudoaminohappokoostumuksella, joka luotiin sisällyttämällä sekvenssievoluutiotietoja ja sen sekvenssistä johdettuja fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia, ja ennustemoottoria käytettiin sumealla K-läheisimmän naapurin algoritmilla. iEzy-Drugin onnistumisprosentti tiukan ristiinvalidoinnin avulla oli noin 91 %. Lisäksi suurimman osan kokeilevien tutkijoiden mukavuuden maksimoimiseksi perustettiin käyttäjäystävällinen verkkopalvelin, jonka avulla käyttäjät voivat helposti saada haluamansa tulokset.

**Tulos**

iEzy-Drug: Entsyymien ja lääkkeiden vuorovaikutuksen tunnistamiseen soluverkostossa tarkoitettu verkkopalvelin.

**Esimerkki 1.2071**

Toleranssin rikkoutuminen tai reagoimattomuus itseantigeeneille, johon liittyy autoreaktiivisten lymfosyyttien aktivoituminen, on kriittinen tapahtuma, joka johtaa autoimmuunisairauksiin. Tarkat mekanismit, joilla tämä voi tapahtua, ovat enimmäkseen tuntemattomia. Virukset on yhdistetty tähän prosessiin muiden etiologisten tekijöiden, kuten geneettisen alttiuden ja sytokiiniaktiivisuuden, ohella. On ehdotettu useita tapoja, joilla virusinfektio voi murtaa toleranssin itseä kohtaan ja käynnistää autoreaktiivisen kaskadin, joka lopulta johtaa tietyn solutyypin tai kokonaisen elimen tuhoutumiseen. Tutkimuksessa on keskitytty erityisesti "molekulaariseksi matkimiseksi" kutsuttuun prosessiin ja sellaisten siirtogeenisten mallien käyttöön, joissa viruksen ja isännän geenejä voidaan manipuloida, jotta voidaan analysoida niiden vaikutuksia autoimmuniteetin syntymiseen. Esimerkiksi viruksen aiheuttamaa autoimmuunisairautta varten on olemassa siirtogeeninen hiirimalli, jossa tunnettu virusgeeni ilmentyy valikoivasti itseisantigeeninä 13 haimasyövän solussa. Näissä hiirissä insuliiniriippuvainen diabetes kehittyy joko virusinfektion, sytokiinin, kuten IFN-y:n, vapautumisen tai Costimulatory molecule BZ1:n ilmentymisen jälkeen Langerhansin saarekkeissa. Viimeaikaiset tutkimukset, joissa on käytetty tätä mallia, ovat edistäneet virusten aiheuttamien autoimmuunisairauksien patogeneesin ymmärtämistä ja edistäneet uusien immunoterapeuttisten lähestymistapojen suunnittelua ja testausta. Lyhenteet APC antigeenia esittelevä solu CMV sytomegalovirus CTL sytotoksinen T-lymfosyytti GP glykoproteiini IDDM insuliiniriippuvainen diabetes tyyppi II IFN interferoni IL interleukiini LCMV lymfosyyttinen koreomeningiittivirus MBP myeliinin perusproteiini MS multippeliskleroosi NP nukleoproteiini RIP rotan insuliinipromoottori TCR T-solureseptori

**Tulos**

Viruksen aiheuttama autoimmuunisairaus

**Esimerkki 1.2072**

Ihmisen metapneumovirus (hMPV), hiljattain löydetty Paramyxoviridae-heimoon kuuluva virus, on yhdistetty ylä- ja alahengitystieinfektioihin eri ikäryhmissä monissa maissa. Aiemmin on raportoitu, että tämän viruksen oletettu kiinnittymiskohdan (G) glykoproteiini on osoittanut laajempaa nukleotidien ja pääteltyjen aminohappojen sekvenssipolymorfismia kuin mikään muu tämän viruksen genominen alue, mikä on johtanut neljään alalinjaan. Käyttämällä maksimaaliseen todennäköisyyteen perustuvaa koodonin substituutiomallia sekvenssin evoluutiosta raportoimme tässä, että ekstrasellulaarisen domeenin 8 aminohappokohdan sekvensseissä linjassa 1a ja 3 aminohappokohdan sekvensseissä kussakin linjoissa 1b, 2a ja 2b on enemmän nonsynonyymisiä substituutioita (d N ) kuin synonyymejä substituutioita (d S ), ja posteriorinen todennäköisyys on yli 0,95, mikä viittaa darwinistisen valinnan ohjaamaan adaptiiviseen evoluutioon. Vaikka on epäselvää, johtuvatko nämä aminohappojen sopeutumiset erilaisesta immuunipaineesta vai jostain muusta tekijästä, näiden positiivisesti valittujen aminohappokohtien tunnistaminen auttaisi paremmassa seulonnassa, jossa käytetään epitooppikartoitustekniikkaa, jotta voidaan tunnistaa ja lokalisoida kohdat, jotka immuunijärjestelmä voi tunnistaa. Havaitsimme myös yllättävän korkeampia nukleotidisubstituutionopeuksia paikkaa kohti vuodessa hMPV:n kussakin linjassa kuin aiemmin ihmisen hengitystiesynktioviruksesta raportoidut nopeudet, mikä viittaa hMPV:n nopeaan evoluution dynamiikkaan.

**Tulos**

Positiivinen luonnonvalinta ihmisen metapneumoviruksen kiinnittymisglykoproteiinin evoluutiossa

**Esimerkki 1.2073**

Arabiassa ja Lähi-idässä syyskuussa 2012, ja 23. toukokuuta 2013 mennessä on todettu 44 laboratoriossa todettua tapausta. Raportoimme yksityiskohtaiset kliiniset ja virologiset tiedot kahdesta toisiinsa liittyvästä MERS-CoV-tautitapauksesta, jotka johtuivat viruksen tarttumisesta sairaalassa potilaasta toiseen ranskalaisessa sairaalassa. Menetelmät Potilas 1 vieraili Dubaissa huhtikuussa 2013; potilas 2 asuu Ranskassa eikä matkustanut ulkomaille. Molemmilla potilailla oli taustalla immunosuppressiivisia sairauksia. Testasimme ylemmistä (nenänielun pyyhkäisynäytteet) tai alemmista (bronkoalveolaarinen huuhtelu, yskökset) hengitysteistä otetut näytteet sekä kokoveri-, plasma- ja seeruminäytteet MERS-CoV:n varalta reaaliaikaisella RT-PCR:llä, joka kohdistui MERS-CoV:n upE- ja Orf1A-geeneihin. Tulokset Alkuvaiheen kliiniseen oireiluun kuului kuume, vilunväristykset ja myalgia molemmilla potilailla sekä potilaan 1 kohdalla ripuli. Orf1a:n osalta potilaan 2 indusoidusta ysköksenäytteestä), kun taas nenänielunäytteet olivat heikosti positiivisia tai epäselviä. Nämä kaksi potilasta asuivat samassa huoneessa kolmen päivän ajan. Toisen potilaan itämisaika oli arviolta 9-12 päivää. Sairaalahenkilökunnan ei todettu tarttuneen toissijaisesti, vaikka erityisiä suojatoimenpiteitä ei ollut toteutettu ennen kuin MERS-CoV-diagnoosia epäiltiin. Potilas 1 kuoli 28. toukokuuta refraktoriseen useiden elinten vajaatoimintaan. Tulkinta Potilaat, joilla on hengitystieoireita ja jotka palaavat Lähi-idästä tai jotka ovat altistuneet todetulle tapaukselle, olisi eristettävä ja tutkittava MERS-CoV:n varalta analysoimalla alempien hengitysteiden näytteet ja oletetulla 12 päivän itämisaikana. Myös immunosuppressio olisi otettava huomioon riskitekijänä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen aiheuttaman infektion kliiniset piirteet ja virusdiagnoosi kahdessa tapauksessa: raportti nosokomiaalisesta tartunnasta.

**Esimerkki 1.2074**

Tartuntatautiepidemioiden puhjetessa kansanterveyslaitokset ottavat usein käyttöön rokotuksia ja sosiaalisia etäisyystoimenpiteitä tartunnan leviämisen hidastamiseksi. Niiden onnistuminen riippuu strategioiden ja resurssien lisäksi myös kansalaisten sitoutumisesta. Yksilön halukkuuteen ryhtyä varotoimiin voivat vaikuttaa maailmanlaajuiset tekijät, kuten uutismedia, tai paikalliset tekijät, kuten tartunnan saaneet perheenjäsenet tai ystävät. Tässä vertailemme kolmea epidemiologisen päätöksenteon tapaa kasvavan taudinpurkauksen keskellä käyttäen verkostopohjaisia matemaattisia malleja, jotka kuvaavat uskottavaa heterogeenisuutta ihmisten kontaktimalleissa. Yksilöt päättävät, ottavatko he käyttöön suositellun toimenpiteen taudin yleisen esiintyvyyden, tartunnan saaneiden sosiaalisten kontaktien osuuden tai tartunnan saaneiden sosiaalisten kontaktien määrän perusteella. Vaikka kaikki strategiat voivat merkittävästi vähentää tartuntoja, rokottamisen (tai eristämisen) tartunnan saaneiden tuttavien määrän perusteella odotetaan ehkäisevän eniten tartuntoja ja vaativan vähiten toimenpideresursseja. Toisin kuin muilla strategioilla, sillä on huomattava laumavaikutus, joka antaa epäsuoran suojan suurelle osalle väestöä. "rokotevastaisen" liikkeen väärää tietoa [8, [11] [12] [13] . Viime aikoina on vaadittu erityisen rokoteturvallisuutta käsittelevän hallituksen toimikunnan perustamista, vaikka tieteellisesti vallitsee yksimielisyys siitä, että rokotteet ovat sekä turvallisia että tehokkaita [12, [14] [15] [16] . Epidemioiden puhjetessa ihmiset voivat ryhtyä erilaisiin varotoimenpiteisiin tartunnan välttämiseksi, mukaan lukien rokottaminen ja sosiaalinen etäisyys [1, [17] [18] [19] . He arvioivat henkilökohtaisen riskin usein sen perusteella, millainen käsitys heillä on taudin yleisyydestä ja vakavuudesta [2, [20] [21] [22] [23] . Kun tartuntariski vaikuttaa vähäiseltä, rokotteen aiheuttamien haittavaikutusten pienet riskit voivat tuntua suhteellisen merkittäviltä ja aiheuttaa sen, että rokotuskattavuus laskee alle tartuntojen hallinnan edellyttämän tason. Monet muut tekijät voivat vaikuttaa tautien ehkäisyn koettuun hyödyllisyyteen, kuten epidemiologiset uutiset ja huhut, rokotusten ja muiden torjuntatoimenpiteiden kustannukset, luottamus terveydenhuollon ammattilaisiin, valtion virastoihin, tiedotusvälineisiin ja muihin kuin virallisiin tietolähteisiin sekä yhteiskunnalliset paineet varmistaa omien lasten terveys [24] [25] [26] [27] [28] [29] . Tutkimukset ovat osoittaneet, että tiedotusvälineiden raportit taudinpurkauksista, joissa täsmennetään tapausten, sairaalahoitojen tai kuolemantapausten lukumäärät, voivat vaikuttaa välttämiskäyttäytymiseen ja yhteydenpitomalleihin sekä yksilö- että yhteisötasolla. Joissakin tapauksissa virheellisiä rokotteita koskevat liian yksinkertaistetut tai virheelliset tiedotusvälineiden raportit voivat aiheuttaa paniikkia ja lisätä rokotteiden epäröintiä [30] [31] [32] [33] . Sekä kausi- että pandemiavaikutteisen influenssan osalta tällaiset rokotuspäätösten ja tartuntadynamiikan väliset vuorovaikutukset voivat vaikuttaa merkittävästi epidemioiden kulkuun [20, [34] [35] [36] . Yksittäisillä interventiopäätöksillä voi olla kauaskantoisia vaikutuksia. Esimerkiksi rokottaminen ei suojaa ainoastaan rokotettua yksilöä, vaan myös sosiaalisia kontakteja, jotka ovat saattaneet saada tartunnan yksilöltä. Sosiaalista etäisyyttä koskevat päätökset voivat katkaista tartuntaketjuja suojaamalla päätöksentekijää ja häiritsemällä yleisemmin sosiaalista dynamiikkaa. [37, 38] mukaisesti kutsumme tätä epäsuoraa suojaa laumavaikutukseksi. Vaikka aiemmin on rinnastettu tartuntojen vähenemiseen rokottamattomassa väestössä [38], määrittelemme interventiotoimien laumavaikutuksen arvioimalla estettyjen tartuntojen määrän annettua rokotetta (tai yksittäistä sosiaalista etäisyyttä lisäävää toimenpidettä) kohden. Yleistä ilmiötä, jossa yksittäiset interventiotoimenpiteet vähentävät muiden tartuntariskiä, on kutsuttu myös rokotustehokkuudeksi, rokotustehokkuudeksi, laumaimmuniteetiksi ja epäsuoraksi suojaksi [37] [38] [39] [40] . Laumavaikutuksen suuruus riippuu ratkaisevasti kontaktimalleista [41, 42]. Seurallisilla yksilöillä voi olla suurempi välitön hyöty kuin yksinäisillä yksilöillä, ja koko sosiaalinen verkosto muokkaa myöhempiä epidemiologisia seurauksia [43, 44] . Yhteysmallit voivat vaikuttaa myös itse päätöksentekoprosessiin rajoittamalla epidemiologisia näkökulmia. Arvioidessaan tartuntariskiä yksilöt voivat ottaa huomioon maailmanlaajuisen tiedon (esim. uutismedioista) tai paikalliset ensikäden kohtaamiset taudin kanssa (esim. tartunnan saaneet tuttavat, ystävät tai perheenjäsenet) [30, 31] . Perinteiset lokeromallit olettavat, että sekä epidemiologiset riskit että interventiosta saatava hyöty ovat homogeenisia, mutta verkostopohjaiset mallit tarjoavat helposti lähestyttävät puitteet tutkia monimutkaista vuorovaikutusta kontaktiverkostojen, interventiopäätösten tekemisen ja taudin leviämisen välillä [34, [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] . Tässä tutkimme erilaisten päätöksentekoparadigmojen epidemiologisia vaikutuksia käyttämällä verkostopohjaista SIR-epidemiamallia, jossa yksilöt tekevät myös rokotusvalintoja tai sosiaalisen etäisyyden ottamista koskevia valintoja havaittujen epidemiologisten riskien perusteella. Päätöksentekomallista riippuen he arvioivat joko taudin yleistä esiintyvyyttä, tartunnan saaneiden sosiaalisten kontaktiensa määrää tai tartunnan saaneiden sosiaalisten kontaktiensa osuutta. Kun koettu uhka on riittävän suuri, he ryhtyvät toimenpiteeseen, joka antaa välittömästi täyden suojan epidemian ajaksi. Vertailemme näiden kolmen eri paradigman tehokkuutta useissa eri taudeissa realistisesti heterogeenisessa verkostossa ja osoitamme, että naiiviimmalla mallilla - laskemalla vain tartunnan saaneiden kontaktien määrä - saadaan suurin epidemiologinen suoja vähimmillä resursseilla (esim. rokotuksilla tai sosiaaliseen etäisyyden ottamiseen liittyvillä taloudellisilla kustannuksilla). Paikallinen riskin havaitseminen parantaa epidemioiden hallintaa PLOS ONE | https://doi.

**Tulos**

Paikallinen riskinäkemys parantaa epidemioiden torjuntaa

**Esimerkki 1.2075**

Yhteisöperäinen keuhkokuume (CAP) on maailmanlaajuisesti yksi yleisimmistä tartuntataudeista ja johtava kuolinsyy. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että taudinaiheuttaja pystytään tunnistamaan vain 50-60 prosentilla potilaista, vaikka alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla taudinaiheuttajat voidaan havaita noin 90 prosentilla. Virusinfektiot ovat yleisimpiä < 2-vuotiailla lapsilla (80 %), kun taas bakteeri-infektiot lisääntyvät iän myötä. RSV, influenssavirukset, rinovirukset, parainfluenssavirukset ja adenovirukset ovat yleisimpiä lasten CAP:hen liittyviä viruksia. Adenoviruksista useissa maissa on raportoitu adenovirus 7:n vallitsevan, ja siitä on ilmaantunut erittäin patogeenisia variantteja, jotka ovat erittäin tappavia pienillä lapsilla. Monet lasten hengitystieinfektiot johtuvat useammasta kuin yhdestä taudinaiheuttajasta, ja jopa 30 prosentissa tapauksista voidaan havaita virus- ja bakteeri-infektioita. CAP on harvinainen immuunipuutteisilla aikuisilla, mutta henkilöillä, joilla on perussairauksia, CAP:n esiintyvyys on lisääntynyt. Iäkkäillä RSV, influenssavirukset, parainfluenssavirukset ja harvemmin adenovirukset ovat vallitsevia keuhkokuumetta aiheuttavia viruksia. Harvemmin CAP:hen liittyvät äskettäin löydetyt ihmisen metapneumovirus ja koronavirukset NL63 ja HKU1. Hantavirukset, jotka aiheuttavat hantaviruksen aiheuttaman keuhko-oireyhtymän, kuuluvat tähän mennessä Pohjois-, Keski- ja Etelä-Amerikassa esiintyviin uusiin taudinaiheuttajiin. Optimaalisen diagnoosin tekemiseksi olisi otettava huomioon koko mahdollisten hengitystievirusten aiheuttajien kirjo ja käytettävä useita diagnostisia tekniikoita. Koska influenssaviruksilla on suuri merkitys CAP:n kannalta, influenssarokotukset ovat erittäin suositeltavia CAP:n ehkäisemiseksi erityisesti riskiryhmissä.

**Tulos**

Viruspatogeenit ja epidemiologia, havaitseminen, hoito ja resistenssi.

**Esimerkki 1.2076**

Kliiniset ja kansanterveyslaboratoriot ovat kohdanneet ennennäkemättömiä haasteita, jotka liittyvät vaatimuksiin noudattaa tarkistettuja säädöksiä ja taloudellisiin paineisiin olla tehokkaampia valmistautuessaan reagoimaan kaikkeen influenssapandemiasta bioterrorismiin. Nämä voimat ovat kannustaneet laboratorioalan ammattilaisia kommunikoimaan, tekemään yhteistyötä ja tekemään yhteistyötä ennennäkemättömällä tavalla ja etsimään yhteistä pohjaa, jossa tietoa ja resursseja voidaan jakaa, jotta voidaan selviytyä nykyisin vallitsevista syvällisistä taloudellisista ja poliittisista voimista. Elintarvikevälitteisten tautien, pernaruton, isorokon, ruttorokon, influenssan ja muiden tautien aiheuttajien aiheuttamien uusien ja uusien infektioiden ilmaantuminen on edistänyt kliinisten laboratorioiden ja kansanterveyslaboratorioiden yhteistyöverkostoja, joiden avulla voidaan havaita varhaisessa vaiheessa yleisten ja epätavallisten taudinaiheuttajien taudinpurkaukset ja mitata kansanterveystoimenpiteiden tehokkuutta.

**Tulos**

Kansanterveys ja kliiniset laboratoriot: Yhteistyökumppanit uusien infektioiden aikakaudella

**Esimerkki 1.2077**

Akuutti hengitystieinfektio on usein tarttuva sairaus, joka huolestuttaa lääkäreitä ja potilaita. Koska tauti tarttuu ilmateitse, sen varhainen diagnosointi on erityisen tärkeää. Tässä tutkimuksessa tutkittiin hengitystievirusinfektioita influenssaviruksen, parainfluenssaviruksen, hengitystieinfektioiden synktioviruksen, ihmisen metapneumoviruksen, ihmisen bocaviruksen, koronaviruksen ja muiden kirjallisuuslähteistä vahvistettujen varhaisten diagnoosiaineiden avulla. Tässä tutkimuksessa käytettiin myös vastaavia monoklonaalisia vasta-aineita, jotka tuotettiin hybridoomatekniikan avulla ja jotka kiinnitettiin sirulle puhdistuksen jälkeen, seerumin osoittamiseen edelleen. Tämän menetelmän avulla kehitettiin uusi tekniikka kuumeisten hengitystievirusten 6 lajin samanaikaiseen havaitsemiseen proteiinisirulla. Menetelmän tarkkuusaste voi olla >99,65 %. Tämä tuote on edullinen ja kykenee korkean tarkkuuden ja suuren läpimenon seulontaan, mikä on merkittävä etu.

**Tulos**

Pikaisten antigeenitestien prospektiivinen arviointi hengitystievirusten taudinaiheuttajien diagnosoimiseksi.

**Esimerkki 1.2078**

Sammakkovirus 3 (FV3) on parhaiten tunnettu Iridoviridae-heimon jäsen. FV3:n tutkiminen on antanut tietoa muiden perheenjäsenten replikaatiosta, ja se on toiminut mallina viruksen transkription, genomin replikaation ja viruksen välittämän isännän sammuttamisen kannalta. Vaikka FV3:n replikaation pääpiirteet on selvitetty, useimpien virusproteiinien tarkat tehtävät ovat edelleen tuntemattomia. Nykyiset tutkimukset, joissa käytetään antisense-morfolinooligonukleotideilla (asMO) ja pienillä häiritsevillä RNA:illa (siRNA) aikaansaatua knock down (KD) -menetelmää, knock out (KO) -menetelmää, jossa kohdegeeni on korvattu valikoivalla merkkiaineella homologisella rekombinaatiolla, ektooppista virusgeenien ilmentymistä ja rekombinantteja virusproteiineja, ovat antaneet tutkijoille mahdollisuuden selvittää systemaattisesti replikatiivisten ja virulenssiin liittyvien geenien tehtäviä. Lisäksi molekulaaristen välineiden soveltaminen ekologisiin tutkimuksiin tarjoaa kenttäbiologeille uusia tapoja tunnistaa mahdollisia patogeenejä, kvantifioida infektioita ja jäljittää ekologisesti tärkeiden viruslajien evoluutiota. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisistä tutkimuksista, joissa on käytetty FV3:n lisäksi myös muita ektotermisiä infektoivia iridoviruksia. Kuten jäljempänä kuvataan, FV3:n avulla selvitetyt yleiset periaatteet toimivat perheen mallina, ja muita ranaviruksia ja megalocytiviruksia hyödyntävät tutkimukset ovat vahvistaneet ja laajentaneet käsitystämme iridovirusten replikaatiosta. Yhdessä nämä ja tulevat toimet selventävät virusten molekyylitapahtumia OPEN ACCESS Viruses 2011, 3 1960 replikaatiossa, tautien puhkeamiseen vaikuttavia sisäisiä ja ulkoisia tekijöitä sekä isännän immuunijärjestelmän roolia taudeilta suojautumisessa.

**Tulos**

Sammakkovirus 3:n ja muiden kylmäverisiä selkärankaisia tartuttavien iridovirusten molekyylibiologia

**Esimerkki 1.2079**

Taustaa: SARS-CoV-nimisen uuden koronaviruksen aiheuttama uusi infektio, jolle on ominaista ylenpalttinen immuunivaste, johon liittyy keuhkojen lymfomononukleaaristen solujen infiltraatio ja proliferaatio, mikä voi aiheuttaa kudosvaurioita enemmän kuin viruksen replikaation suora vaikutus. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia SARS-CoV:n kykyä aktivoida IFNa:n ja -g:n ilmentymistä terveiltä luovuttajilta peräisin olevissa lymfomonosyyteissä (PBMC) ja arvioida, onko viruksen replikaatio välttämätön tälle aktivaatiolle. Tulokset: SARS-CoV-virus pystyy indusoimaan sekä IFN-a- että -g-mRNA:n kertymistä ja proteiinin vapautumista annosriippuvaisesti, ja MOI 10 on tehokkain. Aikakäyrä osoitti, että IFN-a-mRNA:n induktio oli suurimmillaan 24 tunnin kuluttua, kun taas IFN-g-mRNA:n määrä kasvoi vielä 48 tunnin kuluttua. Vapautunut IFN (molemmat tyypit) saavutti tasotason 24-48 tunnin kuluttua ja pysyi melko vakaana viiden päivän ajan. Negatiivisen säikeen viruksen RNA:n ohimenevä huippu havaittiin 1 -2 päivän kuluttua infektiosta, mutta infektoituneissa viljelmissä ei voitu osoittaa infektiivisen viruksen jälkeläisten tuottoa eikä uutta viruksen genomista RNA:ta edes pitkien tarkkailujaksojen jälkeen (jopa 13 päivää). PBMC:n yhteiskultivointi kiinnitettyjen SARS-CoV-infektoitujen Vero-solujen kanssa oli jopa tehokkaampaa kuin altistaminen elävälle virukselle IFN-a- ja -g-induktion aikaansaamiseksi. IFN-a:n ja -g:n yhdistelmä esti voimakkaasti SARS-CoV:n lisääntymistä Vero-soluissa, kun taas yksittäiset sytokiinit olivat paljon tehottomampia. Päätelmät: Tämä tutkimus antaa näyttöä siitä, että SARS-CoV pystyy aiheuttamaan normaalissa PBMC:ssä IFN-a- ja -g-geenien ilmentymisen koordinoitua induktiota. Viruksen replikaatio ei ole välttämätöntä IFN-induktiolle, koska tehokas IFN-ekspressio saatiin aikaan myös viljelemällä normaaleja PBMC:tä yhdessä kiinteiden SARS-CoV-infektoituneiden solujen kanssa. SARS-CoV:n in vivo aiheuttama samanaikainen IFN-a- ja -g-geenien ilmentymisen aktivoituminen voi olla merkityksellistä taudin patogeneesin kannalta, koska se saattaa vaikuttaa kudosten immunovälitteisiin vaurioihin ja koska SARS-CoV:n replikaatio estyy voimakkaasti yhdistetyn sytokiinivaikutuksen seurauksena. D

**Tulos**

SARS-CoV:n aiheuttama IFN-a:n ja -g:n koordinoitu induktio myös ilman viruksen replikaatiota.

**Esimerkki 1.2080**

Meneillään oleva vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen-2 (SARS-CoV-2) aiheuttama koronavirus-pandemia on maailmanlaajuinen kansanterveydellinen huolenaihe, koska se tarttuu suhteellisen helposti ihmisestä toiseen ja koska tehokasta viruslääkehoitoa ei tällä hetkellä ole. SARS-CoV-2:n patogeneesin tarkat molekyylimekanismit ovat kuitenkin edelleen suurelta osin tuntemattomia. Hyödynsimme integroitua proteomiikan lähestymistapaa tutkiaksemme systemaattisesti viruksen ja viruksen ja isännän välistä interaktomia, jotta tunnistaisimme toteutumattomat SARS-CoV-2:n isäntäkohteet ja soluproteiinien osallistumisen virusinfektiovasteeseen käyttäen COVID-19-potilaista eristettyjä perifeerisen veren mononukleaarisia soluja (PBMC). Tämän lähestymistavan avulla selvitimme 251 isäntäproteiinia, joihin SARS-CoV-2 kohdistuu, ja yli 200 isäntäproteiinia, jotka ovat merkittävästi häiriintyneet COVID-19:stä peräisin olevissa PBMC:ssä. Interaktomista havaitsimme lisäksi, että ei-rakenteelliset proteiinit nsp9 ja nsp10 ovat vuorovaikutuksessa NF-kB:n repressorin NKRF:n kanssa ja saattavat aiheuttaa neutrofiilien voimakkaan IL-8/IL-6-välitteisen kemotaksiksen ja COVID-19-potilailla havaitun liiallisen isännän tulehdusreaktion. Integroiva tutkimuksemme ei ainoastaan esitä SARS-CoV-2:n aiheuttamien isäntäkohteiden ja soluverkostojen häiriöiden järjestelmällistä tarkastelua taudin etiologian heijastamiseksi, vaan paljastaa myös näkemyksiä mekanismeista, joilla SARS-CoV-2 laukaisee sytokiinimyrskyjä, ja se on tehokas resurssi terapeuttisten interventioiden etsimisessä.

**Tulos**

COVID-19-potilaiden PMBC-verrokkien virus-isäntä-interaktomi ja proteomitutkimus paljastavat mahdollisia SARS-CoV-2-patogeneesiin vaikuttavia virulenssitekijöitä.

**Esimerkki 1.2081**

Immuunikompetentilla aikuisella Ebstein-Barr-virusinfektio (EBV-infektio) on itsestään häviävä sairaus, joka häviää spontaanisti. Tapausselostus Raportoimme tapauksesta, jossa akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) komplisoitui vaikeaan EBV-keuhkokuumeeseen ja vaati pitkittynyttä keinotekoista hengityskonehoitoa. Diagnoosi vahvistettiin spesifisellä serologialla ja viruksen määrän arvioinnilla PCR:llä. Tukihoidon ja keinotekoisen ventilaation lisäksi lääkehoitoon kuului asikloviirin ja polyklonaalisten immunoglobuliinien käyttö varhaisvaiheessa ja kortikosteroidien käyttö myöhäisvaiheessa. Toipuminen oli asteittaista ja täydellistä. Johtopäätökset ARDS voi komplisoida EBV-keuhkokuumetta immunokompetentilla henkilöllä. Sen hoito on diagnostinen ja terapeuttinen haaste.

**Tulos**

Kliininen tapaus SDRA EBV:n aiheuttaman keuhkokuumeen vuoksi.

**Esimerkki 1.2082**

Määrittää CD13:n rooli adheesiomolekyylinä tulehdussolujen kulkeutumisessa vammakohtaan in vivo ja sen tehtävä haavan paranemisessa pysyvän sepelvaltimon tukkeutumisen aiheuttaman sydäninfarktin jälkeen. Seitsemän päivää pysyvän ligaation jälkeen CD13:n tyrmäyshiirten (CD13 KO ) sydämissä sydämen toiminta heikkeni merkittävästi, mikä viittaa heikentyneeseen paranemiseen CD13:n puuttuessa. Mekanistisesti CD13 KO -infarkteissa havaittiin pienten, endoteelillä vuorattujen lumenaalisten rakenteiden lisääntyminen, mutta perfuusio ei lisääntynyt, mikä viittaa angiogeeniseen vikaan CD13:n puuttuessa. CD13 KO -hiirten sydänlihassoluilla oli normaali supistumiskyky, mikä sulkee pois sydänlihassolujen toimintahäiriön haitallisen remodellingin mekanismina. Sitä vastoin CD13 KO-infarktien immunohistokemiallinen ja virtaussytometrinen analyysi osoitti, että infiltroivien hematopoieettisten solujen, kuten monosyyttien, makrofagien, dendriittisten ja T-solujen, määrä väheni dramaattisesti 65 prosenttia, mikä viittaa CD13-adheesion kriittiseen rooliin tulehdusliikkeessä. Vastaavasti CD13 KO -infarkteissa oli myös vähemmän myofibroblasteja, mikä on johdonmukaista fibroblastien erilaistumisen heikentymisen kanssa, joka johtuu vähentyneestä tulehduksesta ja johtaa haitalliseen uudelleenmuodostukseen. Vaikka iskeemisessä sydämessä kompensoivat mekanismit ilmeisesti lievittävät mahdollisia angiogeneettisiä puutteita, CD13 on välttämätön tulehdussolujen asianmukaisen liikkumisen kannalta, joka on tarpeen korjaavan vasteen käynnistämiseksi ja ylläpitämiseksi, mikä edistää optimaalista infarktin jälkeistä paranemista. ---

**Tulos**

CD13 on välttämätön tulehdusliikkeille ja infarktin paranemiselle hiirten pysyvän sepelvaltimon tukkeutumisen jälkeen.

**Esimerkki 1.2083**

Taustaa: Rhinoviruksen havaitseminen oireettomilta terveiltä imeväisikäisiltä on tutkimuksellisesti tärkeää, mutta kirjallisuus on edelleen niukkaa. Tavoite: Tutkia hengitystie-synktioviruksen (RSV) ja rinoviruksen (ja sen lajien) esiintyvyyttä. Teimme poikkileikkaustutkimuksen 110 terveestä, sairaalahoitoon kuulumattomasta, akuuttia sairautta sairastamattomasta imeväisestä akateemisessa lääketieteellisessä keskuksessa marraskuusta 2013 toukokuuhun 2014. Testasimme nenän näytepyyhkäisynäytteet polymeraasiketjureaktiota ja geneettistä sekvensointia käyttäen. Tulokset: Kaiken kaikkiaan mediaani-ikä oli 3,8 kuukautta (IQR 2,0-5,1 kuukautta), 56 % oli miehiä ja 90 % oli syntynyt >37 viikolla. RSV:tä havaittiin imeväisikäisten (1,8 %) nenänielunäytteistä. Sen sijaan rinovirusta havaittiin 16 imeväisen (14,5 %) nenänäytteessä. Molekyylityyppimäärityksessä havaittiin seuraavat rinoviruslajit: kuusi rinovirus-A:ta (5,5 %), yksi rinovirus-B (0,9 %), kahdeksan rinovirus-C:tä (7,3 %) ja yksi ei-tyypitettävissä oleva (0,9 %). Tässä poikkileikkaustutkimuksessa, johon osallistui terveitä, yhteisöllisiä pikkulapsia, RSV oli harvinainen (< 2 %) nenänielunäytteissä, kun taas rinoviruksia havaittiin 14,5 prosentissa, ja rinovirus-A ja -C olivat vallitsevia. Nämä havainnot ovat tärkeitä, jotta voidaan ymmärtää rinoviruksen havaitsemisen kliininen merkitys bronkioliitin vuoksi sairaalahoitoon joutuneiden imeväisten keskuudessa.

**Tulos**

Hengitystieinfektioviruksen ja rinoviruksen osoittaminen terveiltä imeväisikäisiltä.

**Esimerkki 1.2084**

Mannheimia haemolytica on tärkein bakteeri, joka liittyy naudan hengitystiesairauskompleksiin (BRDC), joka aiheuttaa maailmanlaajuisia taloudellisia tappioita karjataloudelle. M. haemolytican solut kolonisoivat aluksi karjan ylähengitysteiden nielurisojen kryptat, josta ne voivat myöhemmin laskeutua keuhkoihin aiheuttaen tautia. Monet bakteerit elävät biokalvoina isäntänsä sisällä. Oletamme, että M. haemolytica -bakteerin kolonisaatioon naudan kanssa yhteiselossa voi kuulua biofilmin muodostumista. Aloittaaksemme tämän mahdollisuuden arvioinnin kehitimme in vitro -järjestelmän, jolla voimme tutkia biofilmin muodostumista suoraan naudan hengitysteiden epiteelisoluissa. Käyttämällä kiinnitettyjä naudan primaarisia keuhkoputkien epiteelisoluja havaitsimme M. haemolytica -biofilmin muodostumista 48 tunnin inkubaation jälkeen 37 C:ssa. Musiinin, joka on ylempien hengitysteiden liman pääkomponentti, lisääminen vähensi M. haemolytica -biofilmin muodostumista naudan epiteelisoluille. Tutkimme epiteelisolujen edeltävän virusinfektion vaikutuksia M. haemolytican myöhempään biofilmin muodostumiseen ja havaitsimme, että vaikutukset olivat vähäisiä. Tämän mallijärjestelmän hyödyntäminen antaa uutta tietoa M. haemolytican biofilmin muodostumisen mahdollisesta roolista BRDC:n patogeneesissä.

**Tulos**

Mannheimia haemolytica -biofilmin muodostuminen naudan hengitysteiden epiteelisoluihin

**Esimerkki 1.2085**

Kahta täyspitkää sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) genomia, VR-2332-kantaa ja sen soluviljelyssä passivoitua jälkeläistä RespPRRS-rokotekantaa, verrattiin ja analysoitiin mahdollisten vaimennuskohtien tunnistamiseksi. 44 nukleotidimuutoksesta 13 johti konservatiivisiin muutoksiin ja 18 ei-konservatiivisiin muutoksiin. Tulokset viittaavat siihen, että ORF1:n keskeiset aminohapot voivat vaikuttaa RespPRRS:n fenotyyppiin, johon kuuluu lisääntynyt kasvunopeus MA-104-soluissa ja vähentynyt virulenssi sioilla. Tulokset tarjoavat geneettisen perustan PRRSV:n käänteisgeneettisen järjestelmän tulevaa manipulointia varten.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen vanhempien ja heikennettyjen kantojen täydellinen genomivertailu

**Esimerkki 1.2086**

Analysoitaessa uusia kehittymässä olevia tartuntatautipesäkkeitä on yleensä käytettävissä havainnointitietoja rajoitetulta ajanjaksolta ja arvioitavana on useita parametreja, kuten kasvuvauhti, perusmonistumisluku R 0 , kuolemantapausten määrä ja sarjavälien jakaumat, sukupolvisyntymäajat, latenssi- ja itämisaika sekä oireiden ilmaantumisen, ilmoittamisen, kuoleman ja toipumisen/poistumisen välinen aika. Nämä parametrit muodostavat perustan tulevan taudinpurkauksen ennustamiselle, ehkäisevien toimenpiteiden suunnittelulle ja taudinpurkauksen etenemisen seurannalle. Tutkimme päätelmäongelmia taudinpurkauksen alkuvaiheessa ja tuomme esiin mahdollisia vääristymien lähteitä painottaen seuraavia seikkoja: kontaktien jäljittäminen ajassa taaksepäin, sukupolven aikojen korvaaminen sarjaväleillä, useat potentiaaliset tartunnanantajat ja eksponentiaalisen kasvun voimistamat sensuurivaikutukset. Nämä vääristymät vaikuttavat suoraan esimerkiksi sukupolven aikajakauman ja kuolemantapausten määrän estimointiin, mutta ne voivat sitten levitä muihin estimaatteihin, kuten R 0 -arvoon ja kasvuvauhtiin. Ehdotamme menetelmiä, joilla harhat voidaan poistaa tai ainakin vähentää tilastollisen mallintamisen avulla. Havainnollistamme teoriaa numeeristen esimerkkien ja simulaatioiden avulla. Lisenssi http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/, joka sallii rajoittamattoman käytön edellyttäen, että alkuperäinen tekijä ja lähde mainitaan.

**Tulos**

Arviointi kehittyvissä epidemioissa: vääristymät ja korjaustoimenpiteet.

**Esimerkki 1.2087**

Taustaa: MERS-CoV-infektioiden puhkeaminen aiheutti hiljattain maailmanlaajuista huomiota Saudi-Arabiaan. Uusi virus kuuluu koronavirusten perheeseen, joka aiheuttaa lieviä tai keskivaikeita vilustumistauteja. Saudi-Arabian terveysministeriön valvonta- ja komentokeskus antaa päivittäin raportin MERS-CoV-infektiotapauksista. MERS-CoV-tartunta voi johtaa kuolemaan johtaviin komplikaatioihin, mutta tästä uudesta viruksesta tiedetään kuitenkin vain vähän. Tässä asiakirjassa sovellamme kahta tiedonlouhintatekniikkaa, jotta ymmärtäisimme paremmin MERS-CoV-infektioiden pysyvyyttä ja toipumismahdollisuuksia. Menetelmä: Mallien rakentamiseen käytettiin Naive Bayes -luokittelijaa ja J48-päätöspuualgoritmia. Käytetty tietokokonaisuus koostuu 1082 tietueesta vuosien 2013 ja 2015 välisenä aikana ilmoitetuista tapauksista. Ennustemallien rakentamiseksi jaoimme tietokannan kahteen ryhmään. Ensimmäisessä ryhmässä yhdistettiin toipumis- ja kuolemantapaustiedot. Uusi attribuutti luotiin osoittamaan tietueen tyyppiä, jotta tietokokonaisuutta voidaan käyttää ennustamaan toipumista MERS-CoV:stä. Toinen ryhmä sisälsi uudet tapaustietueet, joita käytettiin ennustamaan tartunnan pysyvyyttä nykytila-attribuutin perusteella. Tulokset: Tuloksena saadut toipumismallit osoittavat, että terveydenhuollon työntekijät selviytyvät todennäköisemmin. Tämä saattaa johtua rokotuksista, joita terveydenhuollon työntekijöiden on saatava säännöllisesti. J48:aa käyttävien pysyvyysmallien osalta havaittiin, että kaksi ominaisuutta oli tärkeitä pysyvyyden ennustamisessa: oireet ja ikä. Vanhoilla potilailla on suuri riski saada MERS-CoV-komplikaatioita. Lopuksi kaikkien mallien suorituskykyä arvioitiin kolmella mittarilla: tarkkuus, täsmällisyys ja palautus. Yleisesti ottaen mallien tarkkuus on 53,6-71,58 prosenttia. Uskomme, että ennustemallien suorituskykyä voidaan parantaa käyttämällä enemmän potilastietoja. Tulevana työnä aiomme ottaa suoraan yhteyttä Riadin sairaaloihin kerätäksemme lisää tietoa MERS-CoV-infektioita sairastavista potilaista.

**Tulos**

MERS-CoV-infektioiden ennustemallien rakentaminen tiedonlouhintatekniikoiden avulla MERS-CoV-infektioiden ennustemallien rakentaminen tiedonlouhintatekniikoiden avulla 745

**Esimerkki 1.2088**

Syväsekvensoinnin myötä genomivalvonnasta on tullut suosittu menetelmä tartuntatautien havaitsemiseksi, ja se täydentää klassisilla kliinisillä tai serologisilla tekniikoilla kerättyjä tietoja, jotta voidaan tunnistaa isännän määräävät markkerit ja jäljittää tartunnan alkuperä. Genomiseurantaa vaikeuttavat kuitenkin kaksi päätekijää. Ensinnäkin taudinaiheuttajat, joilla on suuri geneettinen monimuotoisuus, vaativat tarkempaa tarkastelua, jotta koko populaatiota voitaisiin edustaa tarkasti. Toiseksi nykyiset havaitsemisjärjestelmät ovat epäyhtenäisiä, ja tietyissä maantieteellisissä paikoissa ja eläinsuojissa on merkittäviä puutteita. Huolimatta aiemmista odottamattomista pandemioista, kuten vuoden 2009 sikaperäisestä H1N1-influenssaviruksesta, ei ole olemassa standardoitua tapaa arvioida valvontaa. Kattavamman valvontajärjestelmän pitäisi kattaa suurempi osa patogeenien monimuotoisuudesta. Esittelemme tässä uuden kvantitatiivisen menetelmän genomivalvonnan kattavuuden arvioimiseksi, jossa otetaan huomioon sekvenssien keräysaika sekä patogeenin evoluutionopeus. Ehdotamme q2-kerrointa, joka mittaa niiden sekvensoitujen isolaattien osuutta, joiden lähin naapuri on kahden vuoden evoluutiota vastaavan geneettisen etäisyyden sisällä, mikä vastaa suunnilleen influenssa A -rokotteiden muuttuvien kantojen valinnan mediaaniaikaa. q2-kerroin on helposti tulkittavissa ja huomattavasti nopeampi kuin muut menetelmät, eikä se vaadi täydellistä fylogeneettistä karakterisointia tai mielivaltaisten kladimääritelmien käyttöä. q2-kertoimen soveltaminen influenssa A -virukseen vahvisti sika- ja lintupopulaatioiden huonon näytteenoton ja tunnisti alueet, joilla valvonta on puutteellista. Osoitamme, että q2-kerrointa voidaan soveltaa muihin taudinaiheuttajiin, kuten dengueviruksiin ja Länsi-Niilin viruksiin, ja että sitä voidaan käyttää myös kuvaamaan valvontadynamiikkaa, erityisesti erilaisten kansanterveyspolitiikkojen vaikutuksia. TÄRKEÄÄ Seurantaohjelmista on tullut keskeisiä voimavaroja ihmis- ja eläinpopulaatioissa kiertävien taudinaiheuttajien ilmaantuvuuden tai esiintyvyyden määrittämisessä. Erityisesti genominen seuranta tarjoaa kattavaa tietoa isolaattien historiasta ja mahdollisista molekyylimarkkereista, jotka kuvaavat infektiivisyyttä ja patogeenisuutta. Nykyiset tekniikat genomisen seurannan arvioimiseksi ovat epätarkkoja, sillä niissä ei oteta huomioon patogeenin evoluutionopeutta ja biologista monimuotoisuutta eikä sekvenssien keruun ajoitusta. Ehdotamme sekvenssitietojen avulla q2-kerrointa valvonnan kattavuuden kvantitatiiviseksi mittariksi, jossa yhdistyvät ajan ja evoluution osatekijät määrittelemättä mielivaltaisia kriteerejä kladeille tai lajeille. Käytimme q2-kerrointa useiden influenssa A-, dengue- ja Länsi-Niilin viruksia koskevien tapaustutkimusten avulla tunnistamaan näytteenoton puutteita eri isäntälajeissa ja -paikoissa sekä tutkimaan erilaisten kansanterveyspolitiikkojen vaikutuksia q2-kertoimen historiallisten tietojen avulla. Nämä tulokset voivat ohjata kansanterveysvirastoja kohdentamaan resurssien jakamista ja virusten keruuta erityisten valvontaongelmien vahvistamiseksi. Viittaus Chan JM, Rabadan R. 2013. Quantifying pathogen surveillance using temporal genomic data. mBio 4(1):e00524-12.

**Tulos**

Taudinaiheuttajien seurannan kvantifiointi ajallisen genomitiedon avulla

**Esimerkki 1.2089**

Humoraalinen vaste tunkeutuville patogeeneille välittyy synnynnäisten immuunimolekyylien ja reseptorien avulla, jotka pystyvät tunnistamaan patogeeniin liittyvät molekyylimallit. Mannoosia sitova lektiini (MBL) ja fikoliinit ovat lektiinikomplementtiradan (LCP) käynnistysmolekyylejä, jotka muodostavat sillan synnynnäisen ja adaptiivisen immuniteetin välillä. MBL-riippuvaisen lektiinireitin aktivoituminen C3:n pilkkoutumisen tasolle edellyttää toimivia MASP-2:ta, C2:ta, C4:ää ja C3:a, joista kaikista on tunnistettu geneettisiä polymorfismeja, jotka voivat vaikuttaa proteiinien pitoisuuteen ja toimintaan. Nykyisillä MBL:n ja MASP-2:n määritysmenetelmillä ei pystytä arvioimaan kaikkien komponenttien aktivoitumista C3:n pilkkoutumisen tasolle yhdellä määritysalustalla. Kehitimme uudenlaisen, pienen tilavuuden fluorokromiin sidotun immunomäärityksen (FLISA), jolla arvioidaan kvantitatiivisesti MBL:n, MASP-2:n ja C3-konvertaasin toiminnallinen tila yhdessä kuopassa. Määritystä voidaan käyttää plasman tai seerumin kanssa. Seerumin useat jäädytys-/sulatussyklit eivät muuta määritystä merkittävästi, joten se on ihanteellinen suurten näytetietokantojen suurelle läpimenoprosessille pienellä tilavuuden käytöllä. FLISA-menetelmää voidaan mahdollisesti käyttää tunnistamaan näiden komponenttien ja kliinisten tulosten välisiä korrelaatioita ihmisten sairauksien välillä jo vakiintuneissa tietokannoissa.

**Tulos**

Fluorokromiin sidottu immunomääritys mannoosia sitovan lektiinin komplementtireitin toiminnallista analyysia varten C3:n pilkkoutumisen tasolle NIH Public Access NIH Public Access

**Esimerkki 1.2090**

Kolmesta S1-S2-heterodimeeristä koostuva trimeerinen SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) pintapiikki (S) -glykoproteiini sitoo solureseptoria angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:ta (ACE2) ja välittää virus- ja solukalvojen fuusioitumista fuusion jälkeisen konformaatiomuutoksen kautta. Tässä raportoidaan SARS-CoV:n S-glykoproteiinin rakenne kompleksissa sen isäntäsolureseptorin ACE2:n kanssa, joka on paljastettu kryoelektronimikroskopialla (kryo-EM). Kompleksirakenne osoittaa, että trimeerisen S-glykoproteiinin vain yksi reseptoria sitova domeeni sitoo ACE2:ta ja omaksuu ulkonevan "ylöspäin" -konformaation. Lisäksi tutkimme SARS-CoV:n S-glykoproteiinin ja sen ja ACE2:n kompleksien rakenteita erilaisissa in vitro -olosuhteissa, jotka saattavat jäljitellä S-glykoproteiinin erilaisia konformaatiotiloja viruksen sisäänpääsyn aikana. S1-ACE2-kompleksin disassosiaatio joistakin prefuusion piikeistä havaittiin ja luonnehdittiin. Luonnehdimme myös elektronimikroskooppikuvissa havaittujen SARS-CoV:n S2-trimeerien klusteroituneiden ruusukkeiden kaltaisia rakenteita postfuusion tilassa. Rakenteelliset vertailut viittasivat siihen, että SARS-CoV:n S-glykoproteiini säilyttää prefuusioarkkitehtuurin trypsiinin S1- ja S2-alayksiköiksi pilkkomisen ja happaman pH-käsittelyn jälkeen. Sitoutuminen reseptoriin avaa kuitenkin S1:n reseptoria sitovan domeenin, mikä voi edistää S1-ACE2-kompleksin ja S1-monomeerien vapautumista prefuusion piikistä ja käynnistää pre-fuusion konformaatiomuutoksen pre-fuusion jälkeiseksi. SARS-taudin maailmanlaajuinen puhkeaminen vuosina 2002-2003 johtui ihmisen koronaviruksen, SARS-CoV:n, aiheuttamasta infektiosta. Vaikka virusta on tutkittu laajasti epidemiologian, virologian, kliinisten piirteiden ja muiden näkökohtien osalta, SARS-CoV-infektioiden hoitoon ja ehkäisyyn ei ole vieläkään hyväksyttyjä viruslääkkeitä tai rokotteita. PLOS Pathogens | https://doi.Cryo-EM rakenne SARS-koronaviruksen piikkiglykoproteiinista kompleksissa sen isäntäsolureseptorin ACE2 kanssa. PLoS Pathog 14(8): e1007236. https://doi. Tietojen saatavuusilmoitus: Koordinaatit ja EM-kartat on talletettu Protein Data Bankiin ja EM Data Bankiin liittymisnumeroilla: 6ACG, 6ACJ, 6ACK, 6ACD, 6ACC, EMD-9591, EMD-9593, EMD-9594, EMD-9589, EMD-9588, EMD-9598, EMD-9597, EMD-9595, EMD-9596, EMD-9585, EMD-9586, EMD-9586, EMD-9587, EMD-9584 ja EMD-9583. Koronavirus, joka vastaa isäntäsolun kiinnittymisestä ja välittää isäntäsolukalvon ja viruskalvon fuusion infektion aikana, on avainasemassa viruksen elinkierrossa ja tärkeä kohde viruslääkkeille ja rokotteille. Tässä tutkimuksessa raportoimme SARS-CoV:n S-glykoproteiinin eri konformaatiotilojen rakenteet viruksen sisäänpääsyn aikana. Erityisesti havaitsimme, että S-glykoproteiini säilyttää prefuusio-trimerirakenteen trypsiinin pilkkomisen ja matalan pH:n käsittelyn jälkeen. Lisäksi sitoutuminen isäntäsolureseptoriin ACE2 edistää S1-alayksiköiden irtoamista S-trimeristä ja käynnistää pre-fuusion jälkeisen konformaatiomuutoksen. Tuloksemme tarjoavat uusia näkemyksiä koronaviruksen S-glykoproteiinivälitteiseen viruksen sisäänpääsyyn liittyvien mekanismien ymmärtämiseksi. Koronavirukset ovat suurten, kuorellisten, positiivisjuosteisten RNA-virusten perhe, jotka aiheuttavat ylähengitystie-, ruoansulatuskanava- ja keskushermostosairauksia ihmisille ja muille eläimille [1] . Ihmisen koronavirukset HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 ja HCoV-HKU1 kiertävät ihmisissä ja aiheuttavat lieviä hengitystiesairauksia [2] . SARS-CoV:n puhkeaminen vuonna 2002 ja MERS-CoV:n puhkeaminen vuonna 2012 osoittivat kuitenkin, että koronavirukset voivat ylittää lajirajan ja kehittyä erittäin patogeenisiksi viruksiksi [3] . Näiden uusien kehittyvien koronavirusten korkea kuolleisuusaste ja laaja leviäminen osoittavat, että ne ovat vakava uhka maailmanlaajuiselle terveydelle. Koronaviruksen piikki (S)-glykoproteiini on virionin ulkokuoressa sijaitseva I-luokan viruksen fuusioproteiini, jolla on kriittinen rooli virusinfektiossa tunnistamalla isäntäsolun reseptoreita ja välittämällä virus- ja solukalvojen fuusiota [4] . Koronaviruksen S-glykoproteiini syntetisoidaan esiasteena olevana proteiinina, joka koostuu ~ 1300 aminohaposta ja joka sitten pilkotaan amino(N)-terminaaliseksi S1-alayksiköksi (~700 aminohappoa) ja karboksyyli(C)-terminaaliseksi S2-alayksiköksi (~600 aminohappoa). Kolme S1/S2-heterodimeeriä yhdistyy muodostaen viruskuoresta ulkonevan trimeerin piikin. S1-alayksikkö sisältää reseptoria sitovan domeenin (RBD), kun taas S2-alayksikkö sisältää hydrofobisen fuusiopeptidin ja kaksi heptadi-toistoaluetta. Reseptorin sitoutumisen, proteolyyttisen prosessoinnin ja/tai solukompartimenttien happaman pH:n käynnistämänä luokan I viruksen fuusioproteiini siirtyy infektion aikana metastabiilista esifuusiotilasta stabiiliin jälkifuusiotilaan, jolloin reseptoria sitova alayksikkö pilkkoutuu ja fuusioalayksikkö käy läpi laajamittaisia konformaatiomuutoksia hydrofobisen fuusiopeptidin paljastamiseksi, kuuden kierteisen nipun muodostamiseksi ja virus- ja solukalvojen lähentämiseksi fuusiota varten [5] . Koronaviruksen S-glykoproteiinilla on kaksi erillistä proteaasin pilkkoutumiskohtaa. SARS-CoV:n S-glykoproteiinin S1/S2-haarautumiskohta sijaitsee esiasteproteiinin jäännöksen 667 jälkeen, kun taas SARS-CoV:n S-glykoproteiinin S2' -haarautumiskohta sijaitsee S2-alayksikössä ja 130 aminohapon päässä S2-alayksikön N-päätepisteestä [6] [7] [8] . S1/S2-haarakohta sijaitsee joustava silmukka, jonka jäännökset ovat 660-675 ja joka on täysin paljastunut esifuusion S1-S2-trimerin piikissä. SARS-CoV:n S-glykoproteiinin S2' pilkkoutumiskohta on hyvin konservoitunut koronavirusten keskuudessa ja se on täysin hautautunut prefuusion SARS-CoV:n S-glykoproteiiniin [6] [7] [8] . Isäntäsolun proteaasit edellyttävät S2'-kohdan pilkkomista, jotta infektio onnistuisi 9] . S2':n pilkkoutumiskohdan altistumiseen ja pilkkoutumiseen liittyviä mekanismeja ei kuitenkaan tunneta hyvin. Rakennebiologiset tutkimukset, erityisesti viimeaikaiset kryoelektronimikroskopiatutkimukset (kryo-EM), ovat edistäneet käsitystämme koronaviruksen S-glykoproteiinin roolista viruksen tunkeutumisessa. S-glykoproteiinin rakenteet prefuusion tilassa on raportoitu Alphacoronavirus-suvun (HCoV-NL63), Betacoronavirus-suvun (hiiren hepatiittivirus (MHV), HKU1, SARS-CoV ja MERS-CoV), Gammacoronavirus-suvun (IBV) ja Deltacoronavirus-suvun (PdCoV) [7, [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] . SARS-koronaviruksen piikkiglykoproteiinin ja ACE2-kompleksin rakenne PLOS Pathogens | https://doi.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen piikkiglykoproteiinin ja sen isäntäsolureseptorin ACE2:n välinen kryo-EM-rakenne.

**Esimerkki 1.2091**

Kymmenen potentiaalista referenssigeeniä verrattiin niiden käytön kannalta kokeissa, joissa tutkitaan virusinfektoituneiden solujen solujen mRNA-ekspressiota. Ihmisen solulinjat infektoitiin sytomegaloviruksella, ihmisen herpesvirus-6:lla, camelpox-viruksella, SARS-koronaviruksella tai keltakuumeviruksella. Näiden geenien ilmentymistasot ja viruksen replikaatio määritettiin reaaliaikaisella PCR:llä. Geenit asetettiin paremmuusjärjestykseen BestKeeper-työkalulla, GeNorm-työkalulla ja aiemmin ilmoittamillamme kriteereillä. Testattujen geenien paremmuusjärjestyslistat olivat riippuvaisia työkalusta. Kaiken kaikkiaan β-aktiini ei kuitenkaan sovellu referenssigeeniksi, kun taas TATA-Boxia sitova proteiini ja peptidyyliprolyyli-isomeraasi A ovat vakaita referenssigeenejä viruksen infektoimien solujen ekspressiotutkimuksiin.

**Tulos**

Virology Journal Referenssigeenien valinta kvantitatiiviseen reaaliaikaiseen PCR-analyysiin viruksella infektoiduissa soluissa: SARS-koronavirus, keltakuumevirus, ihmisen herpesvirus-6, kameliruttovirus ja sytomegalovirusinfektiot.

**Esimerkki 1.2092**

Ihmisen rinovirusinfektiot (HRV) ovat yleisiä, mutta huonosti luonnehdittuja yliopisto-opiskelijoilla. Näin ollen luonnehdimme oireettomia ja oireisia HRV-infektioita 502 yliopisto-opiskelijan esiintyvyyden, lajin monimuotoisuuden ja viruskuorman perusteella syys- ja lokakuun 2010 ja 2011 aikana nenänäytteistä ja sähköisesti toimitetuista oirekyselylomakkeista. Testasimme viikoittain reaaliaikaisella PCR:llä kaikki oireilevat opiskelijat ja satunnaisotannalla osallistujat, jotka pysyivät oireettomina (n = 25/viikko, yli 8 viikkoa kumpanakin tutkimusvuonna), ja sekvensoimme HRV-positiiviset. HRV tunnistettiin 33/400:lla (8,3 %) ja 85/92:lla (92,4 %) oireettomista ja oireisista opiskelijoista. Molemmissa ryhmissä havaittiin aiemmin raportoitua suurempi HRV-B:n osuus, vaikka HRV-lajien jakauma oli samanlainen (P = 0,37). Oireeton viruskuorma oli keskimäärin 1,2 log 10 kopiota/ml pienempi kuin oireinen HRV (P b 0,001). Johtopäätöksenä voidaan todeta, että oireeton HRV-aktiivisuus edelsi oireisen aktiivisuuden huippua syys- ja lokakuussa, ja siihen liittyi alhaisempi viruskuormitus.

**Tulos**

Oireettomien ja oireisten rinovirusinfektioiden vertailu yliopisto-opiskelijoilla: esiintyvyys, lajin monimuotoisuus ja viruskuormitus.

**Esimerkki 1.2093**

Tässä lisämateriaalissa näytämme, miten menetelmämme voidaan toteuttaa eri sairaalaosastolla kuin [1, kuva 2 ]. Tarkastelemme sairaalaosastoa, jossa on kuusi huonetta ja potilaat on jaettu näihin huoneisiin epäsymmetrisesti. Huoneissa 1, 3 ja 5 on kussakin yksi potilas, kun taas huoneissa 2, 4 ja 6 on kussakin kolme potilasta. Tarkastelemme useita ilmanvaihtoasetuksia (SA, SB, SC ja SD) ja suoritamme useita numeerisia simulaatioita tutkiaksemme, miten ilmavirran dynamiikka on vuorovaikutuksessa muiden infektioiden leviämiseen liittyvien tekijöiden, kuten taudinpurkauksen havaitsemisen, kanssa. Päätavoitteena on: i) osoittaa, miten menetelmämme voidaan helposti laajentaa mihin tahansa sairaalan osastorakenteeseen muuttamalla ilmanvaihtomatriisia V asianmukaisesti; ja ii) osoittaa, että vaikka jotkin [1]-julkaisun päätelmistä näyttävät pätevän myös tässä lisämateriaalissa tarkastellulle sairaalan osastorakenteelle, jotkin päätelmät saattavat riippua suuresti tutkittavasta osastorakenteesta.

**Tulos**

Moniosastoinen SIS-stokastinen malli, jossa on vyöhykkeellinen ilmanvaihto sairaalainfektioiden leviämistä varten: havaitseminen, taudinpurkauksen hallinta ja infektioiden torjunta Täydentävä aineisto

**Esimerkki 1.2094**

Taustaa: Lektiini griffitsiini (GRFT) on voimakas viruslääke, joka kykenee ehkäisemään ja hoitamaan useiden kuorellisten virusten aiheuttamia infektioita, ja sitä kehitetään parhaillaan HIV:n mikrobilääkkeeksi. Laajan antiviraalisen aktiivisuutensa lisäksi GRFT on stabiili korkeissa lämpötiloissa ja laajalla pH-alueella, sillä on vain vähän myrkyllisyyttä ja immunogeenisuutta ja sitä voidaan valmistaa suuressa mittakaavassa. Natiivi GRFT on domain-vaihdettu homodimeeri, joka sitoutuu viruksen kuoriglykoproteiineihin ja on osoittanut keskipikomolaarista aktiivisuutta solupohjaisissa HIV:n vastaisissa määrityksissä. Olemme aiemmin kehittäneet ja analysoineet useita tämän lektiinin monomeerisia muotoja (mGRFT), joiden anti-HIV EC 50 -arvot vaihtelevat 323 nM:iin. Aiemman mGRFT:n analyysimme perusteella oletimme, että GRFT:n hiilihydraatteja sitovien domeenien suuntautuminen ja etäisyys toisistaan ovat avainasemassa sen antiviraalisen aktiivisuuden kannalta. Tulokset: Tässä esitämme tietoja mGRFT:n muunnetuista tandemtoistoista (mGRFT-tandemeerit), joilla on antiviraalista aktiivisuutta niinkin alhaisissa pitoisuuksissa kuin yksi pikomolaari kokosolujen HIV:n vastaisissa testeissä. mGRFT-tandemeerit analysoitiin termodynaamisesti sekä yksinään että kompleksissa HIV-1 gp120:n kanssa. Osoitimme myös dynaamisen valonsironnan ja kryoelektronimikroskopian avulla, että mGRFT-tandemeerit eivät aggregoi HIV-virioneja. Tämä osoittaa, että vaikka HIV:n kuoriglykoproteiinien virioninsisäinen ristisilloittuminen on todennäköisesti olennainen osa niiden aktiivisuutta, näiden lektiinien antiviraalinen aktiivisuus ei johdu virusten välisestä ristisilloittumisesta johtuvasta virusten aggregoitumisesta. Päätelmät: Muokatut mGRFT:n tandemkonstruktiot voivat tarjota uusia ja tehokkaita aineita HIV:n ja muiden kuorivirusten aiheuttamien infektioiden ehkäisemiseksi.

**Tulos**

Griffitsiinitandemit: ihmisen immuunikatoviruksen joustavat ja voimakkaat lektiini-inhibiittorit.

**Esimerkki 1.2095**

Taustaa: IBV on kaupallisten siipikarjaparvien merkittävä patogeeni, ja sitä esiintyy useina serotyyppeinä/genotyyppeinä. Vain muutama aminohappomuutos villityyppisten IBVS-proteiinien S1-alayksikössä voi johtaa mutantteihin, joihin nykyiset rokotteet eivät vaikuta. Menetelmät: Kolmen Marokon etelä- ja keskiosissa sijaitsevista rokotetuista ja rokottamattomista broileriparvista peräisin olevan marokkolaisen Italy 02 -genotyypin IBV-isolaatin S1-geenin osasekvenssit monistettiin RT-PCR:llä, sekvensoitiin ja linjattiin fylogeneettistä ja aminohappojen samankaltaisuusanalyysiä varten. Tulokset: Kolmen isolaatin todettiin olevan geneettisesti hyvin kaukana tunnetuista lintujen IBV:stä niiden S1-geenien osasekvenssien perusteella: gammaCoV/kanat/Marokko/I01/2011 (IBV/Marokko/01), gammaCoV/kanat/Marokko/I30/2010 (IBV/Marokko/30) ja gammaCoV/kanat/Marokko/I38/2013 (IBV/Marokko/38), ja nukleotidisekvenssi-identiteetit olivat 89,5-90,9 prosenttia kaikkien kolmen isolaatin välillä. Proteiinisekvenssien identiteetit vaihtelivat 29,7 prosentista (IBV/Marokko/38:n ja Egyptin SCU-14/2013-1:n välillä) 78,2 prosenttiin (IBV/Marokko/01:n ja Spain/05/866:n välillä). Aminohapposekvenssien vertailu ja fylogeneettinen analyysi osoittivat uuden marokkolaisen genotyypin syntyneen, joka klusteroituu alueellisesti sukua oleviin Espanjan isolaatteihin (Spain/05/866) ja kuuluu uuteen alagenotyyppiin. Päätelmät: Sekvensointituloksemme osoittavat, että villityyppisten tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusten yhteislevinneisyys broilereissa on todettu. Nämä tulokset oikeuttavat kiertävien kantojen jatkuvan seurannan, jotta rokotusstrategioita voidaan muuttaa järkevästi, jotta ne vastaisivat kehittyvää kenttätilannetta.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen S1-glykoproteiinialueiden fylogeneettinen analyysi paljastaa uuden genotyypin esiintymisen marokkolaisissa broileriparvissa.

**Esimerkki 1.2096**

Jotkin kantasolulinjat voivat sisältää endogeenisen viruksen tai ne voivat olla saastuneet eksogeenisilla viruksilla (jopa eläinperäisillä) ja erittää viruspartikkeleita tai ilmentää virusantigeenejä pinnallaan. Lisäksi tietyt bioteknologiset tuotteet (esim. naudan sikiöseerumi, hiiren syöttösolut) voivat sisältää prionihiukkasia. Soluviljelmien ja syöttösolujen virus- ja prionikontaminaatio, joka on yleinen riski kaikissa solulinjoista johdetuissa bioteknologisissa tuotteissa, on haastavin ja mahdollisesti vakavin käsiteltävä asia, koska virusten ja prionien havaitseminen on vaikeaa ja koska ne voivat aiheuttaa vakavia sairauksia näiden solutuotteiden vastaanottajille. Kantasolupankkien olisi otettava käyttöön asianmukaiset laadunvarmistusohjelmat, kuten mikrobiologinen valvontaohjelma, ja ne voivat tarjota tutkijoille arvokasta tukea virus- ja prionitesteissä käytettävien menettelyjen ja protokollien standardoinnissa ja turvallisuudessa sekä validointiohjelmissa solujen laadun ja turvallisuuden varmistamiseksi.

**Tulos**

Virusten ja prionien diagnostiikka kantasolupankeissa

**Esimerkki 1.2097**

Uuden ePlex Respiratory Pathogen (RP) -paneelin (GenMark Diagnostics) suorituskyky 19 viruksen (influenssa A -virus; influenssa A H1 -virus; influenssa A 2009 H1 -virus; influenssa A H3 -virus; influenssa B -virus; adenovirus; koronavirukset [HKU1, OC43, NL63 ja 229E]; ihmisen rinovirus/enterovirus; ihmisen metapneumovirus; parainfluenssavirukset 1, 2, 3 ja 4; ja hengitystieinfektiovirus [RSV] [RSV:n alatyyppi A ja RSV:n alatyyppi B] ) ja 2 bakteeria (Mycoplasma pneumoniae ja Chlamydia pneumoniae). Prospektiivisesti ja retrospektiivisesti kerätyt nenänielusta otetut näytteet (n ϭ 2 908) arvioitiin käyttämällä ePlex RP -paneelia ja vertailumenetelmänä bioMérieux/BioFire FilmArray Respiratory Panel (BioFire RP). Epäsuhtaisuusanalyysi suoritettiin käyttämällä kohdespesifisiä PCR:iä ja kaksisuuntaista sekvensointia. Määrityksen uusittavuutta arvioitiin käyttämällä uusittavuuspaneeleita, jotka koostuivat kuudesta taudinaiheuttajasta. ePlex RP:n ja BioFire RP:n tulosten yleinen yhdenmukaisuus oli Ͼ95 % kaikkien kohteiden osalta. Positiivinen prosentuaalinen yhteisymmärrys BioFire RP:n tuloksen kanssa virusten osalta vaihteli 85,1 prosentista (95 %:n luottamusväli [CI], 80,2-88,9 %) 95,1 prosenttiin (95 %:n CI, 89,0-97,9 %), kun taas negatiiviset prosentuaaliset yhteisymmärrysarvot vaihtelivat 99,5 prosentista (95 %:n CI, 99,1-99,7 %) 99,8 prosenttiin (95 %:n CI, 99,5-99,9 %). Epäjohdonmukaisten kohteiden (12 %; 349/2 908) lisätestaus vahvisti ePlex RP:n tulokset 38 prosentissa (131/349) testatuista näytteistä. Uusittavuus oli 100 % kaikkien testattujen kohteiden osalta lukuun ottamatta adenovirusta, jonka uusittavuus oli 91,6 % alhaisilla viruspitoisuuksilla ja 100 % kohtalaisilla viruspitoisuuksilla. ePlex RP -paneeli tarjoaa uuden, nopean ja herkän "näytteestä vastaukseen" -multipleksipaneelin yleisimpien virusperäisten ja bakteeriperäisten hengitystiepatogeenien osoittamiseen.

**Tulos**

Monikeskuksinen arviointi ePlex-hengitystiepatogeenipaneelista virusperäisten ja bakteeriperäisten hengitystiepatogeenien havaitsemiseksi nenänielunäytteistä.

**Esimerkki 1.2098**

Tarkoitus: Rintakehän röntgenkuvaus tehdään usein potilaille, jotka joutuvat sairaalaan keuhkoputkentulehduksen tyypillisten kliinisten oireiden vuoksi. Tarkoituksenamme oli määrittää niiden potilaiden osuus, joilla oli patologisia rintakehän röntgenlöydöksiä, sekä rintakehän patologisiin röntgenlöydöksiin liittyvät kliiniset ennustetekijät pienillä lapsilla, jotka otettiin sairaalaan tyypillisen bronkioliitin vuoksi. Menetelmät: Saimme seuraavat tiedot sisäänoton yhteydessä: sukupuoli, ikä, vastasyntyneiden historia, aiempi sairaalahoito hengityselinsairauksien vuoksi, syke, hengitystaajuus, kuumeen esiintyminen, kuumeen kokonaiskesto, happisaturaatio, laboratorioparametrit (eli täydellinen verenkuva, korkean herkkyyden kreaktiivinen proteiini [hsCRP] jne.) ja rintakehän röntgenkuvaus. Tulokset: Tutkimukseen osallistui 279 pientä lasta. Näistä 26:lla oli rintakehän röntgenkuva, jossa todettiin sameus (n=24) tai atelektaasi (n=2). Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että sekoittavien tekijöiden korjaamisen jälkeen kliiniset ennustetekijät, jotka liittyivät patologisiin rintakehän röntgenlöydöksiin keuhkoputkentulehduksen vuoksi sairaalaan otetuilla pikkulapsilla, olivat kohonnut hsCRP-taso (>0,3 mg/dl) ja aiempi sairaalahoito hengitystiesairauksien vuoksi (kaikki P<0,05). Päätelmät: Tämän tutkimuksen mukaan rintakehän röntgenkuvauksella on rajallinen arvo pienillä lapsilla, joilla on tyypillisiä bronkioliitin kliinisiä oireita. Kuitenkin nuorilla lapsilla, joilla on kliinisiä tekijöitä, kuten korkeat hsCRP-pitoisuudet sairaalahoitoon tullessa tai aiempi sairaalahoito hengityselinsairauksien vuoksi, saattaa olla todennäköisemmin patologisia rintakehän röntgenkuvauslöydöksiä.

**Tulos**

Rintakehän röntgenkuvauspoikkeavuuksien kliiniset ennustetekijät keuhkoputkentulehduksen vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla pikkulapsilla: yhden keskuksen tutkimus.

**Esimerkki 1.2099**

Äskettäisen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) taudinpurkauksen aikana taudinaiheuttaja tunnistettiin uudeksi koronavirukseksi (CoV). Olemme eristäneet SARSiin liittyvän CoV-kannan (SARS-CoV) injektoimalla Vero-soluihin vakavan keuhkokuumeen saaneen italialaisen potilaan ysköksenäytettä; potilas matkusti Vietnamista Italiaan maaliskuussa 2003. Tartunnan saaneiden Vero-solujen ultrastruktuurianalyysi osoitti virionit soluvesikkelien sisällä ja solukalvon ympärillä. Täyspitkä viruksen genomin sekvenssi oli samanlainen kuin Hongkongin hotelli M-isolaatista saadut sekvenssit. Sekä reaaliaikaisen käänteisen transkriptio-polymeraasiketjureaktion TaqMan-määrityksen että infektiivisyyslaattamäärityksen avulla määritettiin, että yhden PFU:n tuottamiseen tarvittiin noin 360 viruksen genomia. Lisäksi hepariini (100 mg/ml) esti Vero-solujen infektion 50 prosentilla. Kaiken kaikkiaan HSR1-kannan molekulaariset ja biologiset ominaisuudet osoittavat, että SARS-CoV muodostaa neljännen geneettisen koronavirusryhmän, jolla on erilliset genomiset ja biologiset ominaisuudet.

**Tulos**

Coronaviridae-heimo ja SARSiin liittyvä koronaviruskanta HSR1.

**Esimerkki 1.2100**

Aiemmat geneettiset analyysit osoittivat, että translaatiokehysten siirtyminen -1-suuntaan tapahtuu kuuden adeniinin juoksussa sekvenssissä 5'-TTAAAAAAAACTC-3' nukleotidipaikoissa 305-315 IS 1:ssä, jossa kaksi vaiheen ulkopuolista lukukehystä insA ja B'-insB ovat päällekkäin, tuottaen transposaasia, jonka polypeptidisegmentti on Leu-Lys-Lys-Leu jäännöksissä 84-87. IS/-mutantit, joissa on i bp:n insertio ja jotka koodaavat mutanttitransposaaseja, joissa on aminohapposubstituutio polypeptidisegmentissä jäännöksissä 84-87, eivät välittäneet tehokkaasti kointegraatiota lukuun ottamatta IS 1 -mutanttia, joka koodaa mutanttitransposaasia, jossa on Leu-Arg-Lys-Leu-segmentti Leu-Arg-Lys-Leu:n sijaan. IS 1 -mutantti, jonka DNA-segmentti 5'-CTTAAAAACTC-3' on asemissa 305-315 ja joka kantaa terminaatiokodonia TAA B'-insB-lukukehyksessä, pystyi silti välittämään kointegraatiota, mikä osoittaa, että koodoni AAA Lysille, joka vastaa toista, kolmatta ja neljättä asemaa adeniinien juoksussa, on kehysten siirtymisen paikka. Useiden IS 1 -lacZ-fuusioplasmidien, joissa B'-insB on kehyksessä lacZ:n kanssa, määrittelemä fi-galaktosidaasiaktiivisuus osoitti, että alue 292-377 riittää kehystensiirtoon. IS 1-lacZ-plasmidista frameshiftingillä tuotettu proteiini sisälsi itse asiassa DNA-segmentin 5'-TTAAAAAACTC-3' koodaaman polypeptidisegmentin Leu-Lys -Lys -Lys -Leu, mikä osoittaa, että -1 frameshifting tapahtuu adeniinijuoksun sisällä.

**Tulos**

Insertiosekvenssin IS 1 koodaaman transposaasin tuottamiseen tarvittavan translaatiokehyksen siirtymiskohdan tunnistaminen

**Esimerkki 1.2101**

Jotta massiivisten sekvenssidatamäärien tarkastelu biologisen funktion löytämiseksi voitaisiin automatisoida, on tärkeää tietokoneistaa tulkinta, joka perustuu empiiriseen tietämykseen sekvenssin ja funktion välisistä suhteista. Tätä tarkoitusta varten olemme rakentaneet tietopohjaa järjestämällä erilaisia kokeellisia ja laskennallisia havaintoja kokoelmaksi jos-jos-sääntöjä. Tässä raportoimme tätä tietopohjaa hyödyntävästä asiantuntijajärjestelmästä, jonka avulla voidaan ennustaa proteiinien lokalisaatiopaikkoja vain aminohapposekvenssiä ja alkuperää koskevien tietojen perusteella. Keräsimme dataa 401 eukaryoottisesta proteiinista, joilla on tunnetut lokalisaatiopaikat (solunsisäiset ja solunulkoiset), ja ja jaoimme ne koulutusdataan ja testausdataan. Eläinsoluille erotettiin 14 lokalisaatiopaikkaa ja kasvisoluille 17. Kun lajittelusignaaleja ei ollut hyvin karakterisoitu kokeellisesti, harjoitusaineistosta johdettiin laskennallisesti erilaisia sekvenssipiirteitä. Todettiin, että asiantuntijajärjestelmämme ennusti oikein 66 prosenttia koulutusdatasta ja 59 prosenttia testausdatasta. Tämä tekoälylähestymistapa on riittävän tehokas ja joustava käytettäväksi genomianalyyseissä.

**Tulos**

Tietopohja proteiinien lokalisaatiopaikkojen ennustamiseen eukaryoottisoluissa

**Esimerkki 1.2102**

Ihmisten tartunnat uudella koronaviruksella (SARS-CoV-2) tunnistettiin ensimmäisen kerran oireyhtymäseurannan avulla joulukuussa 2019 Wuhanissa Kiinassa. Tunnistamisen jälkeen tämän uuden taudinaiheuttajan aiheuttamat infektiot (coronavirus disease-2019; COVID-19) ovat levinneet maailmanlaajuisesti, ja 16. maaliskuuta 2020 mennessä oli vahvistettu yli 180 000 tapausta. Tehokkaat kansanterveystoimet, mukaan lukien sosiaalinen etäisyys, kontaktien jäljittäminen ja eristäminen/karanteeni, perustuvat vahvistettujen tapausten nopeaan ja tarkkaan tunnistamiseen. Testauskapasiteetti (riittävät testit ja laboratorion läpimenokyky) näiden muiden kuin farmaseuttisten toimenpiteiden tukemiseksi on kuitenkin edelleen haaste COVID-19-tartuntojen hillitsemiselle ja lieventämiselle. Käytimme sentinel-tapahtumastrategiaa (jossa yksittäiset terveystapahtumat antavat merkkejä nousevista suuntauksista) arvioidaksemme COVID-19:n esiintyvyyttä Yhdysvalloissa. Washington DC:n lähellä pidetyn äskettäisen kansallisen konferenssin, konservatiivien poliittisen toimintakonferenssin (CPAC), ja Kiinan Wuhanissa puhjenneen tautitapauksen tietoja käytettiin yksinkertaisen eksponentiaalisen kasvumallin sovittamiseen, jotta voitiin arvioida SARS-CoV-2-tartuntojen kokonaismäärä Yhdysvalloissa 1. maaliskuuta 2020 ja ennustaa myöhemmät tartunnat, joita nykyiset testausstrategiat eivät mahdollisesti havaitse. Analyysimme ja ennusteemme mukaan Yhdysvalloissa on 12. maaliskuuta 2020 mennessä tapahtunut yhteensä 54 100 SARS-CoV-2-tartuntaa (80 % CI 5 600-125 300). Ennusteemme mukaan hyvin huomattava määrä tartuntoja jää havaitsematta, ja ilman laajoja ja kauaskantoisia muita kuin lääkkeellisiä toimenpiteitä tartuntojen määrän odotetaan kasvavan eksponentiaalisesti.

**Tulos**

SENTINEL-TAPAHTUMIEN SEURANTA SARS-COV-2-TARTUNTOJEN KOKONAISMÄÄRÄN ARVIOIMISEKSI, YHDYSVALLAT A PREPRINT

**Esimerkki 1.2103**

Lukuisilla elävillä organismeilla on biofotonisia nanorakenteita, jotka tarjoavat värin ja muita erilaisia toimintoja selviytymiselle. Vaikka tällaisia rakenteita on aktiivisesti tutkittu ja jäljitelty laboratoriossa, on edelleen epäselvää, voidaanko niitä käyttää biolääketieteellisissä sovelluksissa. Tässä esitellään läpinäkyvä fotoninen nanorakenne, joka on saanut inspiraationsa pitkähäntäisestä lasisiipiperhosesta (Chorinea faunus), ja osoitetaan sen käyttö silmänpaineantureissa in vivo. Hyödynnämme kahden sekoittumattoman polymeerin (poly(metyylimetakrylaatti) ja polystyreeni) välistä faasierottelua muodostaaksemme nanorakenteisia piirteitä Si 3 N 4 -alustan päälle. Näin muodostetulla kalvolla on hyvä kulmasta riippumaton valkoisen valon läpäisykyky, vahva hydrofiilisyys ja biofouling-ominaisuudet, jotka estävät proteiinien, bakteerien ja eukaryoottisolujen tarttumisen. Tämän jälkeen kehitimme mikroskooppisen implantoitavan IOP-anturin, jossa käytimme fotonikalvoamme optomekaanisena anturielementtinä. Lopuksi teimme in vivo -testejä uusiseelantilaisilla valkoisilla kaneilla ja osoitimme, että käyttäjät voivat tarkastella, tulostaa, kopioida ja ladata tekstiä ja louhia tietoja tällaisten asiakirjojen sisällöstä akateemista tutkimusta varten, kunhan noudatetaan aina kaikkia käyttöehtoja: http://www.nature.com/authors/editorial\_policies/license.html#termsReprints ja lupatiedot ovat saatavilla verkossa osoitteessa www.nature.com/reprints.

**Tulos**

Monikäyttöiset biofotoniset nanorakenteet, jotka ovat saaneet inspiraationsa pitkähäntäisestä lasisiipiperhosesta lääkinnällisiin laitteisiin HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus

**Esimerkki 1.2104**

Seuraavan sukupolven sekvensointimenetelmät (NGS) tuottavat nopeasti miljoonista miljardeihin lyhyitä lukuja, jotka mahdollistavat taudinaiheuttajien havaitsemisen ja löytämisen ihmisten kliinisistä näytteistä, eläinnäytteistä ja ympäristönäytteistä. Erittäin erilaisten mikro-organismien sekvenssihomologiaan perustuvan tunnistamisen suurimpana rajoituksena on useimpien erittäin rinnakkaisten sekvensointitekniikoiden tuottamien lukujen lyhyt pituus. Lyhyet lukemat edellyttävät suurta sekvenssiyhdenmukaisuutta annotoitujen geenien kanssa, jotta geenin toiminta tai homologia voidaan ennustaa luotettavasti. Erittäin erilaisten homologien tunnistamista voidaan parantaa kokoamalla lyhyet päällekkäiset sekvenssilukemat suuremmiksi kokonaisuuksiksi ilman referenssejä (de novo). Kuvaamme ensemble-strategian, jossa yhdistetään erilaisten de Bruijnin graafien ja päällekkäisrakenteisten konsensuskokoonpanijoiden peräkkäinen käyttö uudenlaiseen osioituneeseen osakokoonpanoon perustuvaan lähestymistapaan. Ehdotimme myös uusia laatumittareita, jotka soveltuvat metagenomien de novo -kokoamisen arviointiin. Osoitamme, että tällä uudella ensemble-strategialla, jota testattiin käyttämällä in silico spike-in-, kliinisiä ja ympäristöön liittyviä NGS-tietoaineistoja, saavutettiin huomattavasti parempia kontigeita kuin nykyisillä lähestymistavoilla.

**Tulos**

Ensemble-strategia, joka parantaa merkittävästi mikrobien genomien de novo -kokoonpanoa metagenomisesta seuraavan sukupolven sekvensointidatasta.

**Esimerkki 1.2105**

Proteolyysin säätelyllä on kriittinen rooli lukuisissa tärkeissä soluprosesseissa. Jotta tätä prosessia sääteleviä mekanismeja voitaisiin ymmärtää paremmin, on tunnistettava kunkin proteaasin kohteena olevat erityiset substraatit. Tätä varten olemme kehittäneet iProt-Subin, tehokkaan bioinformatiikkatyökalun proteaasispesifisten substraattien ja niiden pilkkoutumiskohtien tarkkaan ennustamiseen. Tärkeää on, että iProt-Sub on huomattavasti kehittyneempi versio sen menestyksekkäästä edeltäjästä PROSPERista. Se tarjoaa optimoidut pilkkoutumiskohtien ennustemallit, joilla on parempi ennustuskyky ja kattavuus useammille lajispesifisille proteaaseille (4 suurta proteaasiperhettä ja 38 eri proteaasia). iProt-Sub integroi heterogeeniset Jiangning Song sai BEng- ja DEng-tutkinnot Jiangnan-yliopistosta, Kiina. Hän on useiden yliopistojen neuvoa-antava professori. Hänen tutkimusintressinsä ovat laskennallinen biologia ja biolääketiede, proteiinien rakenteen ennustaminen, proteiini/DNA-molekyylien matalataajuinen sisäinen liike ja sen biologiset toiminnot, entsyymien diffuusio-ohjatut reaktiot sekä graafiset säännöt entsyymien kinetiikassa ja muissa biologisissa systeemeissä. sekvenssi- ja rakenneominaisuuksia ja käyttää kaksivaiheista ominaisuuksien valintamenetelmää, jolla pyritään poistamaan tarpeettomat ja epäolennaiset ominaisuudet ja parantamaan pilkkoutumiskohtien ennustustarkkuutta. iProt-Subin käyttämät ominaisuudet koodataan 11 eri sekvenssin koodausjärjestelmällä, mukaan lukien paikallinen aminohapposekvenssiprofiili, sekundäärirakenne, liuotinsaatavuus ja natiivinen epäjärjestys, mikä mahdollistaa noin 38 proteaasin proteaasispesifisyyden tarkemman esittämisen ja ennustemallien harjoittelun. Vertailukokeet ristiinvalidoinnin ja riippumattomien testien avulla osoittivat, että iProt-Sub pystyy saavuttamaan paremman suorituskyvyn kuin useat olemassa olevat geneeriset työkalut. Odotamme, että iProt-Sub on tehokas väline proteaasispesifisten substraattien ja niiden pilkkoutumiskohtien ennustamiseen koko proteomin laajuisesti ja helpottaa proteaasispesifisten substraattien pilkkoutumisen ja proteolyyttisten tapahtumien hypoteesipohjaista funktionaalista tutkimista.

**Tulos**

Kirjoittaja(t)

**Esimerkki 1.2106**

Katsauksen tarkoitus Tässä katsauksessa tuodaan esiin joitakin viimeaikaisia kehittyviä tartuntatauteja, joista useat Maailman terveysjärjestö on luokitellut ensisijaisiksi tutkimuskohteiksi. Viimeaikaiset havainnot Kehittyvät ja uudelleen puhkeavat tartuntataudit aiheuttavat merkittäviä menetyksiä paitsi ihmishenkien myös taloudellisesti. Tautien ilmaantumiseen vaikuttavat monet tekijät, jotka liittyvät useimmiten ihmisten käyttäytymiseen. Zoonoosit ovat yleisin tartuntatyyppi, joka johtuu erityisesti viruspatogeeneistä. Viimeisimpiä uusia tauteja Yhdysvalloissa ovat Emergomyces canadensis, Heartland-virus ja Bourbon-virus. Yhteenveto Edellä mainittujen taudinaiheuttajien lisäksi tarkastellaan vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän, Lähi-idän hengitystieoireyhtymän, Nipah-viruksen, New Delhin metallo-ß-laktamaasi-1-enterobakteerien, Rift Valley -kuumeviruksen ja Krimin-Kongon hemorragisen kuumeen virusta. Nämä taudinaiheuttajat ovat hyvin huolestuttavia, ja niihin liittyy suuri riski mahdollisesta epidemiasta, joka lopulta aiheuttaa sekä huomattavaa kuolleisuutta että taloudellisia kustannuksia. Tutkimuksessa olisi keskityttävä näiden tautien seurantaan, ehkäisyyn ja hoitoon.

**Tulos**

Kehittyvät tartuntataudit: katsaus

**Esimerkki 1.2107**

Interferonin indusoima transmembraaniproteiini 3 (IFITM3) on antiviraalinen transmembraaniproteiini, jonka uskotaan olevan ensisijainen tekijä estämässä useiden virusten, kuten Länsi-Niilin viruksen, Dengue-viruksen, Ebola-viruksen ja Zika-viruksen, lisääntymistä. 14,5 kDa:n ja 133 jäänteen transmembraaniproteiinin tuottaminen on haastavaa, erityisesti kun siihen liittyy olennaisia posttranslationaalisia muutoksia.Tässä raportissa dokumentoimme IFTIM3:n kemiallisen synteesin useiden milligrammien määrinä (> 15 mg) sekä fosforyloitujen ja fluoresoivien varianttien valmistuksen.Synteesi toteutettiin käyttämällä KAHA-ligaatioita, jotka toimivat happamissa vesi/orgaanisissa seoksissa, jotka liuottavat erinomaisesti jopa IFITM3:n poikkeuksellisen hydrofobisen C-terminaalisen alueen. Synteettinen materiaali sulautuu helposti mallivesikkeliin ja muodostaa perustan synteettisen, h omogeenisen IFITM3:n ja sen johdannaisten käytölle sen rakenteen ja biologisen vaikutustavan jatkotutkimuksessa. Interferonin indusoima transmembraaniproteiini 3 (IFITM3) on1 33 aminohappoa sisältävä membraaniin assosioitunut proteiini (MP), joka estää patogeenisten virusten replikaatiota.Tämä proteiini nimettiin ensimmäisen kerran fragilikseksi, ja Saitou ja työtoverit raportoivat siitä vuonna 2002 [1], mutta kiinnostus kasvoi, kun sen antiviraaliset ominaisuudet tulivat esiin vuoden 2009 H1N1-influenssapandemian aikana. Everitt ja työtoverit [2] raportoivat, että potilaat, joilta puuttui kokonaan IFITM3, saivat nopeammin ja vakavammin tartunnan, mikä johti kuolleisuuden dramaattiseen lisääntymiseen.Myöhemmät tutkimukset ovat osoittaneet, että IFITM3:lla on antiviraalista aktiivisuutta useita viruksia vastaan, [3, 4] mukaan lukien Länsi-Niilin virus, [5, 6] Dengue-virus, [5] [6] [7] Filovirukset (Ebola- ja Marburg-virukset), [8] SARS-koronavirus, [8] Rift-Va lley-kuumevirus, [9] HIV-1 [10] ja viimeisimpänä Zika-virus. [11] IFITM3 ja sen sukulaisproteiinit (IFITM:t) sisältävät kaksi erittäin hydrofobista intramembraanidomeenia: konservoidun silmukka-alueen ja polaarisemman N-terminaalisen alueen, joka vaihtelee sekvenssin ja pituuden suhteen (kuva 1a) . Sen rakenteesta, membraanin kattavasta topologiasta ja vaikutusmekanismista on raportoitu useita ehdotuksia, mutta siitä, miten IFITM3 estää viruksen replikaation, ei ole juurikaan yksimielisyyttä. [12] Jatkotutkimuksia, kuten rakenteen määrittämistä ja sen lukuisten posttranslationaalisten modifikaatioiden tutkimista, [13] [14] [15] [16] vaikeuttaa osittain se, että puhdasta proteiinia ei ole saatavilla, varsinkaan homogeenista materiaalia, joka sisältää olennaiset posttranslationaaliset modifikaatiot. Tässä raportissa dokumentoimme milligrammamäärien homogeenisen IFITM3:n ja tärkeimpien transtranslationaalisesti muunnettujen varianttien tuottamisen täydellisellä kemiallisella synteesillä käyttämällä aketohappo-hydroksyyliamiini (KAHA) -ligaatiota. [17] Keskeistä tämän työn onnistumiselle on 5-oksaproliinia käyttävän KAHA-ligaation ainutlaatuinen luonne, joka toimii happamissa olosuhteissa, jotka ovat ihanteelliset hydrofobisten peptidisegmenttien liukenemiseen, ja joka tuottaa liukoisempia peptidiestereitä kuin amidi ensisijaisena ligointituotteena. Kun 5-oksaproliini käytetään, ligaatiokohtaan tulee homoseriini, joka on ei-kanoninen aminohappo. Kun se valitaan huolellisesti, olemme havainneet, että tämä on vaaraton mutaatio monissa jäännöksissä, ja olemme osoittaneet, että se ei häiritse taittumista tai biologista aktiivisuutta. [18] Tämä synteettinen reitti mahdollistaa keskeisten posttranslationaalisten modifikaatioiden, kuten fosforylaation ja fluoresoivan väriaineen kiinnittämisen, helpon sisällyttämisen. Tämä työ mahdollistaa homogeenisen IFITM3:n saannin ja mahdollistaa sen rakenteen ja toimintatavan jatkotutkimukset. Synteettisessä suunnittelussamme otimme huomioon IFITM3:n eri rakennealueet ja saimme inspiraatiota Brassin ja työtovereiden rakentamasta avainjäännösten kartoituksesta. [7] Tavoitteenamme oli syntetisoida IFITM3 kolmesta segmentistä käyttäen kahta KAHA-ligaatiota.Ensimmäisen ligaatiokohdan, Ser50Hse:n, kohdalla oli Ser50Hse, koska se sijaitsee altistuneella silmukka-alueella, joka vaihtelee huomattavasti IFITM-proteiinien välillä. Toiseksi ligaatiokohdaksi valitsimme Thr95Hse,s koska tämän kohdan on raportoitu olevan yksi harvoista vaihtelevista kohdista muuten hyvin konservoituneella alueella. Tämä strategia edellytti, että ligaatioon käytetään av-alin a-ketohappoa, joka on osoittautunut erinomaiseksi valinnaksi KAHA-ligaatioihin, vaikka se onkin hieman hitaampi kuin vähemmän estyneet jäännökset. [18b] IM2-domeenin sisältävän segmentin 3 synteesi osoittautui haastavimmaksi.Sen äärimmäisen hydrofobisuuden vuoksi yritimme ensin syntetisoida sen tert-butyylibutyylioksikarbonyyli-kiintofaasipeptidisynteesillä (Boc-SPPS), koska Boc-kemian tiedetään soveltuvan paremmin kuin fluorenyylimetyylioksikarbonyyli-kiintofaasipeptidisynteesin (Fmoc-SPPS) hydrofobisten peptidien valmistukseen Tukitiedot ja tämän artikkelin kirjoittajan tai kirjoittajien ORCID-tunnistenumero (-tunnukset) löytyvät osoitteesta: https://doi.org/10.

**Tulos**

Proteiinisynteesi Erittäin hydrofobisen antiviraalisen membraaniin liittyvän proteiinin IFITM3 ja muunnettujen varianttien kemiallinen synteesi Tiedonannot

**Esimerkki 1.2108**

Ihmisen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) nukleokapsidiproteiini (N-proteiini) on sen antigeenisin rakenneproteiini. N-proteiinigeeni on kloonattu hiivaekspressiovektoriin pPIC9, muunnettu Pichia pastoris -kantaan GS115 ja indusoitu ilmentymään metanolilla. SDS-PAGE ja Western blot osoittivat, että N-proteiini ekspressoitui tasolla 3 mg/ml kasvatusalustassa. Luonnehdinta massaspektrometrialla, sirkulaaridikroismilla ja fluoresenssiluminesenssimäärityksillä osoitti, että ekspressoidulla N-proteiinilla oli ␤-arkki-sekundäärirakenne liuoksessa ja se on stabiili pH-alueella 5,0-8,0. P. pastoris-ekspressoidun N-proteiinin uskotaan muistuttavan enemmän natiivia SARSin N-proteiinia kuin bakteerien ekspressoimaa N-proteiinia.

**Tulos**

SARS-CoV N-proteiinin ekspressio ja karakterisointi hiivassa

**Esimerkki 1.2109**

Kroonisen hepatiitti C -virusinfektion (HCV) maailmanlaajuisen esiintyvyyden arvioidaan lähestyvän 200 miljoonaa ihmistä 1 . Nykyinen hoito perustuu pegyloidun interferoni-a:n ja ribaviriinin yhdistelmään, joka on huonosti siedetty hoitomuoto, johon liittyy tyypillisesti alle 50 prosentin pysyvän virologisen vasteen osuus genotyypin 1 virusta sairastavilla 2,3 . HCV:n hoitoon tarkoitettujen suoravaikutteisten viruslääkkeiden kehittämisessä on keskitytty pääasiassa viruksen entsyymien NS3-proteaasin ja RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin NS5B:n estäjiin 4 . Tässä kuvataan BMS-790052:n, HCV:n NS5A-proteiinin pienimolekyylisen estäjän, profiilia, jolla on pikomolaarinen puolimaksimi tehollinen konsentraatio (EC 50 ) useiden eri HCV-genotyyppien replikoneille ja JFH-1-genotyypin 2a infektiiviselle virukselle soluviljelmissä. Kroonisesti HCV-infektoituneilla potilailla tehdyssä vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa BMS-790052:n 100 mg:n kerta-annoksen antaminen johti keskimääräisen viruskuorman vähenemiseen 3,3 log 10 :n verran mitattuna 24 tuntia annoksen jälkeen, ja tämä vähennys jatkui vielä 120 tuntia kahdella genotyypin 1b-virusta saaneella potilaalla. Lähtötilanteessa sekä 24 ja 144 tuntia annoksen jälkeen otettujen näytteiden genotyyppianalyysi osoitti, että tärkeimmillä havaituilla HCV-variantteilla oli in vitro -replikonijärjestelmän avulla tunnistettuja aminohappoasentojen substituutioita. Nämä tulokset ovat ensimmäinen kliininen validointi HCV:n NS5A:n - proteiinin, jolla ei ole tunnettua entsymaattista toimintaa - inhibiittorille, joka on lähestymistapa viruksen replikaation tukahduttamiseen ja joka voi toimia osana HCV:n inhibiittorien yhdistelmiin perustuvaa terapeuttista hoitoa. Suunnittelimme kemialliseen genetiikkaan perustuvan mekanistisesti puolueettoman lähestymistavan, jonka avulla voidaan tunnistaa kemialliset lähtökohdat HCV:n replikaation häiritsemiseksi. Erilaistava strategiamme keskittyi sellaisten yhdisteiden tunnistamiseen, jotka eroavat toiminnallisesti niistä yhdisteistä, jotka vaikuttavat tämän alan perinteisiin viruslääketieteellisen tutkimuksen kohteisiin, NS3-proteaasiin ja NS5B RNA-riippuvaiseen RNA-polymeraasiin 5-7 . Käyttämällä Huh-7-maksasoluissa 8 replikoituvaa Con-1-genotyypin 1b replikonia seuloimme yli miljoona yhdistettä Bristol-Myers Squibb -yhtiön omasta kokoelmasta suurella läpimenolla. Käytimme kaksoismääritysmuotoa, jossa arvioitiin samanaikaisesti sukua olevan flaviviruksen, naudan virusripuliviruksen (BVDV) replikaatiota ja isäntäsolujen sytotoksisuutta, tehokkaana keinona poistaa alustavasti yhdisteet, joilla ei ole spesifisyyttä HCV:tä kohtaan 9 . Aktiiviset inhibiittorit lajiteltiin edelleen arvioimalla ne biokemiallisilla määrityksillä NS3-proteaasin, NS3-heliksaasin ja NS5B-polymeraasin osalta sekä seulomalla ne paneelilla muita kuin HCV-viruksia vastaan. Iminotiatsolidinoni BMS-858 (kuva 1) osoittautui HCV:n RNA:n replikaation heikoksi mutta ennen kaikkea spesifiseksi estäjäksi (EC 50 5 0,57 mM, puolimaksimaalinen sytotoksinen pitoisuus (CC 50 ) 5,50 mM), jonka resistenssi johtui tyrosiinin ja histidiinin välisestä substituutiosta jäännöksessä 93 NS5A-proteiinissa (Y93H tai Y2065H HCV:n polyproteiinissa) 10 . BMS-858 oli perustana laajalle kemialliselle jalostussarjalle, jossa keskityttiin parantamaan antiviraalista tehoa, laajentamaan inhiboivaa aktiivisuutta kattamaan HCV 1a -genotyyppi ja optimoimaan oraalinen biologinen hyötyosuus ja farmakokineettiset ominaisuudet. Määriteltyämme symmetrian tärkeäksi antiviraalisen aktiivisuuden osatekijäksi 10 , mikä oli ennen rakenteellisten tietojen julkistamista (ks. jäljempänä), tunnistimme BMS-790052:n (kuva 1 ) kehityskandidaatiksi, jota oli tarkoitus kehittää kliinisiin tutkimuksiin 11 . (BMS-790052:n tunnistamiseen johtaneista tutkimuksista ja sen prekliinisestä profiloinnista julkaistaan erillinen julkaisusarja). Tämä yhdiste on tähän mennessä raportoiduista HCV:n replikaation estäjistä tehokkain, ja sen keskimääräiset EC 50 -arvot ovat 50 ja 9 pM genotyypin 1a ja 1b replikoneja vastaan (yhteenveto taulukossa 1 ). BMS-790052:n terapeuttinen indeksi (CC 50 /EC 50 ) on vähintään 100 000 in vitro, ja se on inaktiivinen 10 RNA- ja DNA-viruksen paneeliin nähden EC 50 -arvojen ollessa yli 10 mM, mikä vahvistaa spesifisyyden HCV:lle (lisätaulukot 1 ja 2 ).

**Tulos**

Kemiallisen genetiikan strategialla tunnistetaan HCV NS5A:n estäjä, jolla on voimakas kliininen vaikutus.

**Esimerkki 1.2110**

Naudan torovirus (BToV)-Aichi, joka on äskettäin eristetty viljellyistä soluista, osoitti hemagglutinaatioaktiivisuutta (HA), vaikka geenirakenteen perusteella viruksella on typistetty hemagglutiniiniesteraasi (HE) -proteiini, mikä viittaa toisen HA-aktiivisen virusproteiinin olemassaoloon. Tutkimme, onko piikki (S)-proteiinilla HA-aktiivisuutta. Tässä tutkimuksessa käytetty BToV-antiseerumi, joka reagoi S:lle mutta ei HE:lle, esti HA-aktiivisuuden. Lisäksi BToV:llä infektoidut solut ja S:ää ilmentävät solut osoittivat hemadsorptio-aktiivisuutta (HAD), jota anti-BToV-seerumi esti; ilmentyneen HE:n HAD-aktiivisuutta ei kuitenkaan estetty. Nämä tiedot osoittavat, että BToV-Aichin S-proteiini on vastuussa sen HA-aktiivisuudesta. Useiden eri toroviruslajien (ToV) jäseniä on löydetty erilaisista eläimistä, ja ne aiheuttavat yleensä ripulia näissä eläimissä [17, 22] . Myös eläimet, joilla on

**Tulos**

Soluihin sopeutuneen naudan toroviruksen piikkiproteiinin välittämä hemagglutinaatio

**Esimerkki 1.2111**

RSV, PIV ja HMPV kuuluvat Paramyxoviridae-heimoon. Kunkin viruksen epidemiologiaa, kliinisiä oireita ja hoitoa käsitellään erikseen. RSV:llä on kaksi alatyyppiä, A ja B, joista ensin mainittu aiheuttaa tyypillisesti vakavamman taudin. Vaikka molemmat alatyypit voivat levitä samanaikaisesti taudinpurkausten aikana, muutama eri alatyypin genotyyppi voi olla vallitsevana yhteisössä. Vallitsevat kannat voivat myös vaihtua vuosittain. Tämä viruskantojen vaihtelu yhdessä luonnollisesta tartunnasta johtuvan suojaavan immuniteetin heikkenemisen kanssa saattaa selittää usein toistuvat uusintatartunnat koko elämän ajan [38] . RSV aiheuttaa yleensä lieviä ja itsestään rajoittuvia URTI-infektioita terveillä vanhemmilla lapsilla ja muilla kuin iäkkäillä aikuisilla, mutta tietyillä potilasryhmillä on riski saada vakava RSV-infektio, mukaan lukien ennenaikaiset tai hyvin nuoret imeväiset, iäkkäät potilaat, joilla on liitännäissairauksia, tai immuunipuutteiset isännät [39] [40] [41] . RSV:hen on yhdistetty apnea nuorilla tai ennenaikaisilla imeväisillä [42], ja se voi aiheuttaa lapsille vakavia LRTI-infektioita, kuten bronkioliittia, keuhkokuumetta ja akuuttia hengitysvajausta [42] . RSV-tartunnan saaneista aikuisista yli 80 % oireilee, ja alempien hengitysteiden oireita voi esiintyä neljänneksellä potilaista [43] . Virtsatietulehduksen oireita ovat yskä, nuha ja sidekalvotulehdus, ja influenssaan verrattuna RSV:hen liittyy useammin nenän tukkoisuutta, korvien ja sivuonteloiden osallistumista, tuottavaa yskää ja sairauden pidempää kestoa [43] .

**Tulos**

Hengitysteiden virusinfektiot elinsiirron saaneilla henkilöillä

**Esimerkki 1.2112**

Dendriittiset solut ovat voimakkaita antigeenin sieppaus- ja esittelysoluja, joilla on keskeinen rooli adaptiivisen immuunivasteen käynnistämisessä ja säätelyssä. Dendriittisolujen ylläpitämä immuunijärjestelmän homeostaasi on altis tiettyjen patogeenien aiheuttamalle häiriölle kroonisten infektioiden aikana. Tällainen säätelyhäiriö voi johtaa taudin jatkumiseen ja mahdollisesti vakaviin systeemisiin seurauksiin. Tässä keskustelemme yksityiskohtaisesti siitä, miten solunsisäiset patogeenit hyödyntävät dendriittisiä soluja ja kiertävät hajoamisen muuttamalla tai kiertämällä autofagiaa. Tämä uusi mekanismi selittää osittain kroonisen, pysyvän luonteen, joka on havaittu useissa immunotulehdussairauksissa, parodontiitti mukaan lukien. Lisäksi ehdotamme tässä hypoteettista mallia autofagian uskottavasta roolista parodontiitin yhteydessä. Autofagian edistäminen voi avata uusia terapeuttisia strategioita etsittäessä "parannuskeinoa" parodontiittitautiin ihmisillä.

**Tulos**

Dendriittiset solut: mikrobien poistuminen autofagian avulla ja mahdolliset immunobiologiset seuraukset parodontiitin taudille.

**Esimerkki 1.2113**

Johdanto: Ace b/l -polymorfismi rotilla liittyy kudosten angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) erilaiseen ilmentymiseen ja aktiivisuuteen sekä alttiuteen munuaisvaurioille. Sama polymorfismi löydettiin äskettäin Wistar-rottien rotankannasta, jossa b-alleeli vastaa korkeampaa munuaisten ACE:tä, ja se tarjosi mallin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) vasteen tutkimiseen synnynnäisten korkeiden tai matalien ACE-olosuhteiden takana. Menetelmät: Tutkimme näiden alleelien reaktiota krooniseen angiotensiini II (AngII) -infuusioon. Wistar-rotat valittiin jalostamaan urospuolisia homotsygootteja b- (WU-B) tai l-alleelin (WU-L) suhteen (n = 12). Kunkin alleelin osalta yksi ryhmä (n = 6) sai AngII-infuusiota osmoottisen minipumpun kautta (435 ng/kg/min) 3 viikon ajan. Toinen ryhmä (n = 6) toimi kontrollina. Tulokset: WU-B:n ACE-aktiivisuus oli lähtötilanteessa korkeampi kuin WU-L:n. Mielenkiintoista oli, että lähtötilanteessa munuaisten ACE2-ekspressio ja -aktiivisuus olivat korkeammat WU-L:ssä. AngII-infuusio aiheutti saman verenpaineen nousun molemmissa genotyypeissä, ei proteinuriaa, mutta aiheutti tubulo-interstitiaalisen munuaisvaurion, johon liittyi lisääntynyttä α-SMA:ta ja monosyyttien/makrofagien sisäänvirtausta vain WU-B:ssä (p < 0,05). Matalan ACE:n WU-L-rotat eivät kehittäneet munuaisvaurioita. Johtopäätökset: AngII-infuusio aiheuttaa proteinuriasta riippumatonta munuaisvauriota vain rotilla, joilla on geneettisesti ennalta määrätty korkea ACE, kun taas rotat, joilla on matala ACE, näyttivät olevan suojassa AngII:n haitalliselta vaikutukselta. Tähän saattaa liittyä eroja munuaisten ACE2:ssa, jotka heijastavat ACE:n eroja.

**Tulos**

Rotan Ace-alleelin vaihtelu määrittää alttiuden AngII:n aiheuttamille munuaisvaurioille.

**Esimerkki 1.2114**

Vuoden 2019 lopulla havaittu uusi koronavirusepidemia vaatii erityistä huomiota tulevien epidemioiden ja mahdollisten maailmanlaajuisten uhkien vuoksi. Kliinisten menettelyjen ja hoitojen lisäksi, koska tekoäly (Artificial Intelligence, AI) lupaa uutta paradigmaa terveydenhuollolle, tietojen analysointiin ja päätöksentekoprosesseihin käytetään useita erilaisia tekoälytyökaluja, jotka perustuvat koneoppimisen (Machine Learning, ML) algoritmeihin. Tämä tarkoittaa, että tekoälypohjaiset työkalut auttavat tunnistamaan COVID-19-taudinpurkauksia ja ennustamaan niiden leviämisen luonnetta eri puolilla maailmaa. Toisin kuin muissa terveydenhuoltoon liittyvissä kysymyksissä, COVID-19:n havaitsemiseksi tekoälyyn perustuvilla työkaluilla odotetaan kuitenkin olevan aktiiviseen oppimiseen perustuvia väestöryhmien rajat ylittäviä koulutus- ja testimalleja, joissa käytetään monimuototietoja ja multimodaalisia tietoja, mikä on tämän asiakirjan ensisijainen tarkoitus.

**Tulos**

Tekoälyyn perustuvat työkalut koronaviruksen puhkeamista varten: Aktiivisen oppimisen ja populaatioiden rajat ylittävien Train/Test-mallien tarve monimuototiedoissa ja multimodaalisissa tiedoissa

**Esimerkki 1.2115**

Arabia. Käyttämällä parametrisia ja ei-parametrisia menetelmiä arvioimme, että keskimääräinen itämisaika oli 6,9 päivää (95 prosentin uskottavuusväli: 6,3-7,5) Etelä-Koreassa ja 5,0 päivää (95 prosentin uskottavuusväli: 4,0-6,6) Saudi-Arabiassa. Log-lineaarisessa regressiomallissa keskimääräinen itämisaika oli 1,42 kertaa pidempi (95 prosentin uskottavuusväli: 1,18-1,71) Etelä-Korean tapauksissa verrattuna Saudi-Arabiaan. Havaitsemamme vaihtelu itämisaikajakaumassa eri paikkojen välillä voi liittyä eroihin altistumispäivämäärien ja sairauden alkamispäivämäärien selvittämisessä tai ilmoittamisessa, eroihin tartunnan lähteessä tai tartuntatavassa tai ympäristöeroihin.

**Tulos**

MERS-CoV:n aiheuttamien ihmisinfektioiden itämisaikajakauman vertailu Etelä-Koreassa ja Saudi-Arabiassa.

**Esimerkki 1.2116**

Chikungunya-virus (CHIKV) on hyttysten levittämä niveljalkainen alfavirus, joka aiheuttaa ihmisissä akuutin kuumeisen sairauden, johon liittyy nivelkipuja ja monissa tapauksissa viikoista vuosiin kestävää pysyvää nivelrikkoa. CHIKV:n uusi esiintyminen on johtanut lukuisiin taudinpurkauksiin itäisellä pallonpuoliskolla, ja se uhkaa laajentua lähitulevaisuudessa. Valitettavasti tehokasta hoitoa ei ole tällä hetkellä saatavilla. Tässä tutkimuksessa raportoidaan resatsuriinin käytöstä solupohjaisessa korkean läpimenon määrityksessä ja kuvaan perustuvassa korkean sisällön määrityksessä CHIKV-infektion inhibiittoreiden tunnistamiseksi ja kuvaamiseksi in vitro. CHIKV on erittäin sytopatiaa aiheuttava virus, joka tappaa tartunnan saaneita soluja nopeasti. Näin ollen CHIKV:llä infektoitujen HuH-7-solujen solujen elinkelpoisuus määritettiin yhdisteiden läsnäollessa mittaamalla resatsuriinin metabolinen pelkistyminen CHIKV:n aiheuttaman solukuoleman estäjien tunnistamiseksi. Kinaasi-inhibiittorikirjastoa, joka koostui 4 000 yhdisteestä, seulottiin HuH-7-solujen CHIKV-infektiota vastaan resatsuriinin pelkistymismäärityksellä, ja solujen toksisuus mitattiin myös ei-infektoituneista soluista. Ensisijaisiksi osumiksi valittiin 72 yhdistettä, joilla oli 50 prosentin esto-ominaisuus CHIKV:tä vastaan 10 mM:n pitoisuudessa. Neljä yhdistettä, joilla on bentsofuraaniydin (CND0335, CND0364, CND0366 ja CND0415), yksi pyrrolopyridiini (CND0545) ja yksi tiatsolikarboksamidi (CND3514) estivät CHIKV:n aiheuttaman solukuoleman annosriippuvaisesti, ja niiden EC 50 -arvot olivat välillä 2,2-7,1 mM. Kuva-analyysin perusteella nämä kuusi osumayhdistettä eivät estäneet CHIKV:n replikaatiota isäntäsolussa. CHIKV-infektoituneissa soluissa esiintyi kuitenkin CHIKV:n sytopaattiselle vaikutukselle tyypillisiä apoptoottisia läiskiä vähemmän selvästi kuin kontrolliinfektiossa. Lisäksi käsittely näillä yhdisteillä vähensi virustitteriä CHIKV-infektoitujen solujen väliaineessa jopa 100-kertaisesti. Yhteenvetona voidaan todeta, että tällä solupohjaisella resatsuriinia käyttävällä korkean läpimenon seulontamäärityksellä yhdistettynä kuvaan perustuvaan korkean sisällön määritysmenetelmään tunnistettiin CHIKV:n vastaisia yhdisteitä, joilla on uutta viruksen vastaista aktiivisuutta - viruksen aiheuttaman CPE:n estämistä - todennäköisesti kohdistamalla ne kinaaseihin, jotka osallistuvat apoptoosiin.

**Tulos**

Chikungunya-viruksen aiheuttamaa solukuolemaa estävien uusien yhdisteiden tunnistaminen kinaasi-inhibiittorikirjaston korkean läpimenon seulonnalla

**Esimerkki 1.2117**

lievistä RTI:istä on virusperäisiä, viimeaikaiset systemaattiset katsaukset ja julkaistun kirjallisuuden meta-analyysit osoittivat, että aikuisilla 25 prosentilla potilaista, joilla oli yhteisperäinen keuhkokuume, oli virusperäinen keuhkokuume. Tämä prosenttiosuus on suurempi lapsilla, erityisesti alle 5-vuotiailla lapsilla, koska suuri osa tapauksista johtuu RSV:stä. Aikuisilla todettujen virusperäisten etiologioiden osuus oli 8 prosenttia influenssavirusten, 6 prosenttia rinovirusten, 3 prosenttia koronavirusten ja 2 prosenttia RSV:n osalta. Alle 5-vuotiailla lapsilla, joilla oli LRTI-tauti, todettiin vahva syy-yhteys RSV:n, influenssavirusten, parainfluenssavirusten ja metapneumoviruksen osalta verrattuna terveisiin kontrolleihin, ja vähemmän adenovirusten, bokavirusten ja koronavirusten osalta. 7,8

**Tulos**

33 Viruksen aiheuttamat hengitystieinfektiot

**Esimerkki 1.2118**

Hengitystieinfektioiden (RSV) ja influenssa A -virusten tiedetään aiheuttavan vakavia akuutteja hengitystieinfektioita (SARI) lapsilla. Muiden virusten, kuten ihmisen rinovirusten (HRV), osalta tämä ei ole yhtä hyvin osoitettu. Virus- tai bakteeri-infektioita pidetään usein olennaisina näiden virusinfektioiden vakavien ilmenemismuotojen kannalta. Tutkimuksen tavoitteena on tunnistaa virukset, jotka voivat aiheuttaa SARI:n lapsilla ilman virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektioita, tunnistaa näihin yksittäisiin virusinfektioihin liittyvät taudin ominaispiirteet ja tunnistaa mahdollinen korrelaatio viruskuormituksen ja taudin vakavuuden välillä. Huhtikuun 2007 ja maaliskuun 2012 välisenä aikana tunnistimme lapsia (<18-vuotiaita), joilla oli tai ei ollut sairaushistoriaa ja jotka otettiin lasten teho-osastollemme (PICU) SARI:n vuoksi tai keskoshoitoon (MC) akuutin hengitystieinfektion (ARTI) vuoksi (kontrollit). Tiedot poimittiin tertiäärisen lastensairaalan kliinisistä ja laboratoriotietokannoista. Potilasnäytteistä tutkittiin viisitoista hengitystievirusta reaaliaikaisilla käänteistranskriptaasi-PCR-määrityksillä, ja valitsimme potilaat, joilla oli vain yksi virusinfektio. Tyypillisiä bakteeri-infektioita pidettiin epätodennäköisinä, että ne olisivat vaikuttaneet PICU- tai MC-sairaalahoitoon ottamiseen C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuksien tai bakteriologisten testitulosten perusteella, jos niitä tehtiin. PICU:lle otettiin 44 potilasta, joilla oli SARI, ja 40 potilasta, jotka otettiin MC:hen, joilla oli ARTI. SARI:hin liittyi 12 virusta, joista kymmenen liittyi myös ARTI:hen ilman tyypillisiä bakteeri- ja virusperäisiä samanaikaisia infektioita, ja RSV ja HRV olivat tyypillisimpiä viruksia PLOS ONE |

**Tulos**

Virukset lasten vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden ainoina aiheuttajina

**Esimerkki 1.2119**

Taustaa: PCR-pohjainen virusten havaitseminen ja tunnistaminen edellyttää tunnettua, suhteellisen vakaata genomia. Valitettavasti suuret mutaatioluvut voivat johtaa laajoihin muutoksiin virusten nukleiinihapposekvensseissä, mikä tekee PCR-alukkeiden käytön ongelmalliseksi. Lisäksi bioterrorismin yhteydessä virusten konsensussekvenssejä voidaan muuttaa geneettisesti RT-PCR:n ja DNA-sirujen havaitsemisen vastatoimena. Näin ollen on suuri tarve kehittää nopeita ja yleisiä virusten havaitsemis- ja tunnistustekniikoita.

**Tulos**

Virology Journal Virusten havaitseminen ja tunnistaminen käyttämällä satunnaista multiplex (RT)-PCR:ää 3'-lukitetuilla satunnaisilla alukkeilla.

**Esimerkki 1.2120**

Taustaa: HsV-1:n (herpes simplex -virus tyyppi 1) lääkeresistenssin kehittymisen vuoksi tutkijat yrittävät löytää muita menetelmiä herpes simplex -virus tyyppi 1 -infektioiden hoitoon. Probioottiset bakteerit ovat tehokkaita makrofagien aktivoinnissa, ja niillä voi olla viruksenvastaisia vaikutuksia. Tavoite: Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tarkistaa probioottisen Lactobacillus rhamnosus -bakteerin suora vaikutus HsV-1-infektioon verrattuna Escherichia coli -bakteeriin, joka ei ole probioottinen bakteeri, ja määrittää sen vaikutus makrofaagien aktivointiin HsV-1-infektion in vitro poistamiseksi. Menetelmät: edellä mainitut bakteerit syötettiin HsV-1-infektoituihin Vero-soluihin, ja niiden vaikutuksia tutkittiin sekä Mtt- että plakkimäärityksellä. makrofagien aktivoitumisen määrittämiseksi in vitro HsV-1-infektiota vastaan J774-solut altistettiin näille bakteereille; sen jälkeen makrofagien elinkelpoisuutta tutkittiin Mtt-menetelmällä ja kasvaininekroositekijä alfa (tnf-α), interferoni-gamma (ifn-γ) ja typpioksidi (no) -arvioinnit suoritettiin ELisA-menetelmällä. Tulokset: Makrofagien elinkelpoisuus lisääntyi merkittävästi (p < 0,05) Lactobacillus rhamnosus -bakteerin läsnä ollessa ennen HsV-1-infektiota ja sen jälkeen verrattuna Escherichia coli -bakteeriin, joka ei ollut probioottinen bakteeri. Escherichia colilla käsiteltyjen J774-solujen tuottama tuumorinekroositekijä α:n pitoisuus oli kuitenkin merkittävästi suurempi kuin Lactobacillus rhamnosuksella käsiteltyjen J774-solujen (p < 0,05). interferoni-gamma- ja no-tuotanto eivät eronneet toisistaan Escherichia colilla tai Lactobacillus rhamnosuksella käsitellyissä ryhmissä. Johtopäätökset: Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että Lactobacillus rhamnosus parantaa makrofagien elinkykyä HsV-1:n eliminoimiseksi ja aktivoitumista HsV-1:tä vastaan tehokkaammin verrattuna ei-probioottiseen Escherichia coli -bakteeriin. näyttää myös siltä, että makrofagien reseptoripaikkojen miehitys vähentää HsV-1-infektiivisyyttä molemmilla tutkituilla bakteereilla. In vitro -tutkimus probioottisen Lactobacillus rhamnosus -bakteerin vaikutuksesta herpes simplex -viruksen tyyppiä 1 vastaan.

**Tulos**

Brasilialainen tartuntatautilehti (The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES).

**Esimerkki 1.2121**

Taustaa: RNA-interferenssi (RNAi) on arvokas väline geenien toiminnan tutkimisessa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia RNAi:n saatavuutta, kohdesolutyyppejä ja tehokkuutta hiiren siemenepiteelissä. Kokeellinen malli perustui EGFP:tä (enhanced green fluorescent protein) ilmentäviin siirtogeenisiin hiiriin. RNAi indusoitiin in vivo transfektoimalla EGFP:hen kohdistuvia lyhyitä hiusneula-RNA:ita (shRNA:ita) koodaavia plasmidivektoreita. shRNA:t transfektoitiin in vivo mikroinjektoimalla siementiehyisiin tubuluksiin rete-kiveksen kautta, mitä seurasi neliöaalto-elektroporaatio. Transfektioreporterina käytettiin punaisen fluoresoivan proteiinin (HcRed 1) ilmentymistä. Solutyypit, molempien transfektioiden tehokkuus ja RNAi arvioitiin. EGFP-proteiinin määrä väheni noin 40 prosenttia soluissa, jotka oli onnistuneesti transfektoitu sekä in vivo että in vitro. In vivo -transfektion tehokkuus oli kuitenkin alhainen. Aikuisten siemenepiteelisoluissa RNAi:n välityksellä shRNA:n kautta tapahtuva in vivo post-transkriptiivinen geenin hiljentäminen on tehokasta Sertoli-soluissa. Samanlaisia RNAi-tasoja havaittiin sekä in vivo että in vitro. Tämä osoittaa myös, että Sertolin soluilla on tarvittava hiljentämiskoneisto, joka tukahduttaa endogeenisten geenien ilmentymistä RNAi:n avulla.

**Tulos**

Lisääntymisbiologia ja endokrinologia Geenien vaimentaminen RNAi:llä hiiren Sertoli-soluissa

**Esimerkki 1.2122**

Autoimmuuniorkkiittimallien yhdistäminen ihmisen sairauteen - Vasektomian immunopatologiset seuraukset - Johtopäätökset ja tulevaisuuden näkymät TAUSTAA: Lisääntymiskanavan infektiot ja tulehdukset ovat merkittäviä syitä miehen hedelmättömyyteen. Sukupuoliteitse tarttuvien bakteerien tai virtsateiden taudinaiheuttajien aiheuttamat nousevat infektiot ovat yleisin epididymo-orgiitin etiologia, mutta myös viruksen aiheuttama hematogeeninen leviäminen on osasyynä. Riittävän diagnoosin ja hoidon rajoitukset osoittavat, että ihmisen lisäkivesten ja kivesten immunopatologiaa ja niiden osuutta hedelmättömyyteen on ymmärrettävä entistä paremmin. Merkittävä este tietämyksemme lisääntymiselle on sopivien kudosnäytteiden rajallinen saatavuus. Samoin ihmisen miehen hedelmällisyyteen vaikuttavien tulehdus- tai autoimmuunipatologioiden keskeiset tapahtumat ovat huonosti tutkittavissa. Lisäksi tautiprosessit ovat yleensä alkaneet jo kauan ennen kuin potilas saapuu klinikalle hedelmällisyyden arviointia varten. Kokeellisista eläinmalleista saadut tiedot ja vastaavat vertailevat analyysit ovat osoittautuneet lupaaviksi keinoiksi poistaa nämä rajoitukset ihmisillä. TAVOITE JA PERUSTELUT: Tässä katsauksessa keskitytään infektioiden ja tulehdusten aiheuttamiin miehen hedelmällisyyshäiriöihin sekä yleisimmin käytettyjen eläinmallien hyödyllisyyteen näiden tilojen tutkimisessa. HAKUMENETELMÄT: Laaja haku Medline-tietokannasta suoritettiin ilman rajoituksia tammikuuhun 2018 asti käyttäen seuraavia hakusanoja: "infektio" ja/tai "tulehdus" ja "kivekset" ja/tai "lisäkivekset", "infektio" ja/tai "tulehdus" ja "miehen sukupuolielimet", "miehen hedelmättömyys", "orkkiitti", "epididymiitti", "kokeellinen autoimmuunitauti" ja "orkkiitti" tai "epididymiitti" tai "epididymo-orkiitti", antispermian vasta-aineet", "vasektomia". Lisäksi kukin kirjoittaja tarkisti itsenäisesti primaari- ja katsausartikkelien lähdeluettelot lisäjulkaisujen löytämiseksi. Kumpikin kirjoittaja tarkisti valitut artikkelit ja keskusteli ristiriitaisuuksista työryhmässä. TULOKSET: On selvää näyttöä siitä, että kivesten ja/tai lisäkivesten tulehdusta ja infektiota jäljittelevät mallit ovat olleet opettavaisia taudin käynnistymisen ja etenemisen mekanismien paremman ymmärtämisen kannalta. Tältä osin akuutin bakteeriperäisen lisäkivestulehduksen jyrsijämallit heijastavat parhaiten kliinistä tilannetta infektioreitin, valittujen taudinaiheuttajien ja havaittujen vaurioiden, kuten fibroottisen transformaation, jäljittelyn osalta. Vastaavasti eläinmallit akuutista kivesten ja lisäkivesten tulehduksesta, joissa käytetään lipopolysakkarideja, osoittavat lisääntymisen, hormonitoiminnan ja histologisen kudosarkkitehtuurin heikkenemistä, joka on havaittavissa myös miehillä. Autoimmuunivasteet voidaan tutkia kokeellisen autoimmuuniorkkiitin (EAO) ja vasektomian malleissa. Erityisesti EAO:n varhaisvaiheet, joissa ilmenee tulehdusvasteita peritubulaaristen lymfosyyttisten infiltraattien muodossa, sairastuneiden tubulusten lamina propria -kalvon paksuuntuminen, autovasta-aineiden tuotanto kivesten antigeenejä vastaan tai pro-inflammatoristen välittäjäaineiden erittyminen, vastaavat havaintoja, jotka on tehty sellaisten potilaiden kivesten siemennesteen uuttamisnäytteistä, joilla on "sekamuotoinen spermatogeneesin atrofia". Siittiöiden vasta-aineita ja kroonista tulehdusta voidaan tutkia myös eläinmalleissa, jolloin saadaan arvokasta tietoa ihmisen vasteesta. LAAJEMMAT VAIKUTUKSET: Tämä on ensimmäinen kattava katsaus jyrsijämalleista, jotka koskevat sekä kiveksen / lisäkiveksen infektio- että autoimmuunisairauksia, ja niiden kliinisistä vaikutuksista, eli niiden merkityksestä miesten hedelmättömyyden ymmärtämisessä, joka liittyy infektio- ja muihin kuin infektio- / autoimmuunisairauksiin lisääntymiselimissä.

**Tulos**

Tarttuva, tulehduksellinen ja "autoimmuuninen" miehen hedelmättömyystekijä: miten jyrsijämallit antavat tietoa kliiniseen käytäntöön?

**Esimerkki 1.2123**

Pantrooppinen koirien coronavirus (CCoV) -kanta (CB/05) on äskettäin yhdistetty nuorten koirien kuolemaan johtaneeseen systeemiseen tautipesäkkeeseen. Raportoimme kliinisistä, virologisista ja serologisista löydöksistä koirilla, jotka tartutettiin kokeellisesti CB/05-kannalla. Koirat, kolme 2,5 kuukauden ikäistä ja kaksi 6 kuukauden ikäistä pentua, infektoitiin onnistuneesti, ja ne erittivät viruksen RNA:ta ulosteidensa mukana koko tarkkailujakson ajan (21 päivää), ja niillä esiintyi systeemisiä kliinisiä oireita, jotka muistuttivat luonnollisen infektion aikana havaittuja oireita. Kaikilla tartunnan saaneilla koirilla esiintyi leukopeniaa (akuuttia lymfopeniaa), ja arvot laskivat alle 60 prosenttiin alkuperäisistä lukemista. CB/05:n aiheuttaman taudin vakavuuden vuoksi kaksi nuorinta pentua lopetettiin eettisistä syistä 8-9 päivänä tartunnan jälkeen, kun taas muiden pentujen kliininen tila parani hitaasti mutta asteittain ja ne toipuivat täysin. Post mortem -tutkimuksessa lopetettujen pentujen sisäelimissä havaittiin huomattavia vaurioita, jotka osoittautuivat positiivisiksi CCoV:lle reaaliaikaisella RT-PCR:llä ja viruksen eristämisellä soluviljelmistä. Kaikki pennut serokonvertoituivat CCoV:n suhteen, kuten osoittivat ELISA-testissä ja virusneutralisaatiotestissä havaitut korkeat optisen tiheyden arvot ja vasta-ainetitterit. Tämä tutkimus vahvistaa, että kanta CB/05 on erittäin patogeeninen koirille, sillä se pystyy aiheuttamaan vakavan taudin (ja joissakin tapauksissa kuoleman) jopa koeolosuhteissa. #

**Tulos**

Koirien kokeellinen infektio koirien uudella koirien coronaviruskannalla, joka aiheuttaa systeemistä sairautta ja lymfopeniaa.

**Esimerkki 1.2124**

Jotta saataisiin tietoa G. intestinalis -bakteerin ja C. parvum -bakteerin esiintymisestä ja genotyyppijakaumasta itävaltalaisessa karjassa, tutkittiin 70 tilalta peräisin olevien, alle 180 päivän ikäisten, ripuloivien vasikoiden ulostenäytteitä. 177 ulostenäytteestä 27,1 prosenttia oli positiivisia Giardia-kystien suhteen (immunofluoresenssimikroskopia) ja 55,4 prosenttia Cryptosporidium-okystien suhteen (vaihekontrastimikroskopia). Positiiviset näytteet luonnehdittiin Giardian pesäkkeellisellä PCR:llä, 83,3 % (triosfosfaatti-isomeraasi; tpi) ja 89,6 % (β-giardiini; bg) olivat positiivisia, kun taas Cryptosporidiumin pesäkkeellisellä PCR:llä saatiin 92,5 % positiivisia tuloksia (60 kDa glykoproteiini). Sekvenssianalyysi paljasti yhden A-ryhmän positiivisen näytteen ja 30 (bg) ja 29 (tpi) E-ryhmän positiivisen näytteen G. intestinalis -bakteerille. C. parvum -bakteerin osalta voitiin erottaa neljä IIa-tyypin alatyyppiä (IIaA15G2R1, n = 29; IIaA19G2R2, n = 3; IIaA21G2R1, n = 2; IIaA14G1R1, n = 1). Kahden immunokromatografisen hoitopistetestin validoinnin tuloksena Giardia intestinalis -bakteerin herkkyys oli 29,2 % ja 77,6 %, spesifisyys 98,4 % ja 91,1 % ja Cryptosporidium parvum -bakteerin havaitsemisessa vastaavasti. Tulokset vahvistavat molempien alkueläinten laajamittaisen esiintymisen Itävallassa ripuloivissa vasikoissa.

**Tulos**

Giardia intestinalis ja Cryptosporidium parvum -bakteerien molekyylitason määritys Itävallassa ripulitautia sairastavista vasikoista ja hoitopaikkatestejä koskeva arviointi.

**Esimerkki 1.2125**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaja tunnistettiin koronavirukseksi (CoV) vuosien 2002-2003 taudinpurkauksen jälkeen. SARS-CoV-infektioita varten ei ole tällä hetkellä olemassa lisensoituja rokotteita tai hoitoja. Mahdollisia ennaltaehkäisy- ja torjuntastrategioita, jotka ovat osoittautuneet lupaaviksi in vitro, on arvioitava eläinmalleissa. Ikääntyneiden BALB/c-hiirten SARS-mallissa viruksen lisääntyminen on korkealla tasolla yhdessä kliinisen sairauden ja sairauden kanssa, joka jäljittelee ikääntyneiden SARSia. Testasimme kahta ennaltaehkäisevää strategiaa, rokotusta ja seerumin vasta-aineiden passiivista siirtoa, määrittääksemme, missä määrin tässä mallissa saavutetaan suoja SARS-CoV-haastetta vastaan. Näillä lähestymistavoilla pystyttiin saavuttamaan tai indusoimaan vasta-ainetitterit, jotka riittivät vähentämään viruskuormaa, suojaamaan painonpudotukselta ja vähentämään tai poistamaan histopatologiset muutokset ikääntyneiden hiirten keuhkoissa. Tämä tutkimus vahvistaa ikääntyneen BALB/c-hiirimallin hyödyllisyyden rokotteiden ja immunoprofylaksian tehokkuuden arvioinnissa.

**Tulos**

Iäkkään BALB/c-hiirimallin hyödyllisyys vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) ehkäisy- ja torjuntastrategioiden osoittamisessa.

**Esimerkki 1.2126**

Kahta täyspitkää sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) genomia, VR-2332-kantaa ja sen soluviljelyssä passivoitua jälkeläistä RespPRRS-rokotekantaa, verrattiin ja analysoitiin mahdollisten vaimennuskohtien tunnistamiseksi. 41 nukleotidimuutoksesta 12 johti konservatiivisiin muutoksiin ja 18 ei-konservatiivisiin muutoksiin. Tulokset viittaavat siihen, että ORF1:n keskeiset aminohapot voivat vaikuttaa RespPRRS:n fenotyyppiin, johon kuuluu lisääntynyt kasvunopeus MA-104-soluissa ja vähentynyt virulenssi sioissa. Tulokset tarjoavat geneettisen perustan PRRSV:n käänteisgeneettisen järjestelmän tulevalle manipuloinnille.

**Tulos**

Erratum artikkelissa ''Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen vanhempien ja heikennettyjen kantojen täydellinen genomivertailu''.

**Esimerkki 1.2127**

Yksinkertaisina organismeina, joilla on loismainen luonne, viruksista on tullut mestareita manipuloimaan ja kumoamaan solujen komponentteja, kuten isännän proteiineja ja organelleja, viruksen lisääntymisen parantamiseksi. Siksi virusten strategioiden ymmärtäminen, joilla manipuloidaan solujen toimintaa, häiritään kasvien puolustusta ja tehostetaan virustartuntasykliä, on olennaisen tärkeää viruksia kestävien kasvilinjojen tuottamiseksi. Tunkeuduttuaan alttiisiin kasveihin virukset luovat olosuhteet, jotka suosivat paikallisia ja systeemisiä infektioita tukahduttamalla isännän synnynnäisen puolustuksen useita kerroksia ja käyttämällä samalla solukoneistoa omaksi hyödykseen. Virusten puuttuminen toisiinsa kytkeytyviin keskeisiin solutoimintoihin johtaa fenotyyppisiin muutoksiin ja tautioireisiin, jotka heikentävät kasvien toimintakykyä ja edistävät infektion vakiintumista. Tässä katsauksessa uutuutena on keskustelu strategioista, joita (+) yksijuosteiset RNA-virukset käyttävät vaikuttamaan soluprosesseihin ja -komponentteihin viruksen replikaation parantamiseksi, samanaikaisesti kasvien puolustuksen voittamiseksi ja tautien vakiintumisen edistämiseksi soveltamalla yhdessä toiminnassa samaa virusproteiinia viruksen replikaation koordinoimiseksi ja kasvien puolustuksen hajottamiseksi. Tätä keskittymistä kasvien ja virusten vuorovaikutukseen ei ole koskaan aiemmin tehty, ja tämä tieto voi auttaa uusien strategioiden kehittämisessä vastustuskykyisten kasvien tuottamiseksi.

**Tulos**

Kaksi kärpästä yhdellä iskulla: Miten kasvivirukset murtavat kasvien puolustuksen ja manipuloivat soluprosesseja monistuakseen?

**Esimerkki 1.2128**

)fenoksi]heptyyli]-3-metyyli-isoksatsoli, estää useiden pikornavirusten replikaatiota (Otto et al., Antimicrob. Ag. Chemother. 27 (1985) 883-886). Viruksen RNA-synteesin mittaukset ja elektronimikroskopia osoittivat, että disoksariili estää poliovirustyyppien 1 ja 2 replikaation HeLa-soluissa ennen päällysteen poistamista stabiloimalla viruksen kapsidia: Viruksen RNA:n saapuminen uutta RNA-synteesiä varten estyi kokonaan vain, kun inokulaatioita esi-inkuboitiin disoksariilin kanssa 15 minuutin ajan 37 °C:ssa 0,3 Ilg disoksariilia ml poliovirustyypin 1 osalta ja 0,03 ug disoksariilia ml poliovirustyypin 2 osalta. Yhdisteen ja viruksen samanaikainen lisääminen johti viruksen RNA-synteesin vähentyneeseen estymiseen. Yhdisteen inhiboiva vaikutus voitiin osittain kumota 25 minuuttiin p.i. asti, jos yhdiste eluoitui soluista. Disoksariililla esikäsitelty poliovirus ei estynyt pääsemästä HeLa-soluihin (pääsy reseptorivälitteisen endosytoosin kautta päällystettyjen kuoppien ja vesikkelien kautta endosomeihin) (d.

**Tulos**

Polioviruksen replikaation varhaisen vaiheen estäminen Disoxarililla (WIN 51711) Neutraloivat monoklonaaliset vasta-aineet, jotka on saatu in vivo -primingin jälkeen polioviruksen tyypin 1 VPl:llä, tunnistavat VPl:n aminohappohiilien 93-104 välissä sijaitsevat epitoopit.

**Esimerkki 1.2129**

SARS-koronaviruksen (CoV) patogeneesi tunnetaan edelleen huonosti. Tässä tutkimuksessa tuotettiin kaksi rekombinanttibaculovirusta, jotka ilmentävät lepakoista eristetyn SARS:n kaltaisen koronaviruksen (SL-CoV) piikkiproteiinia (vAcBS) ja SARS-CoV:n kuori- (E) ja kalvoproteiinia (M). Hyönteissolujen samanaikainen infektio näillä kahdella rekombinantti-bakuloviruksella johti viruksen kaltaisten hiukkasten (BVLP) itsekokoonpanoon, mikä osoitettiin elektronimikroskopialla. VAcBS:n (BS) S-proteiinin integroituminen VLP:iin vahvistettiin western blotilla ja immunogold-merkinnällä. Tällaiset BVLP:t säätelivät CD40:n, CD80:n, CD86:n ja CD83:n tasoa ja lisäsivät IL-6:n, IL-10:n ja TNF-a:n eritystä epäkypsissä dendriittisissä soluissa (DC). Immuunivasteet verrattiin kypsymättömissä DC-soluissa, jotka oli inokuloitu BVLP:llä tai ihmisen SARS-CoV:n S-, E- ja M-proteiinien muodostamilla VLP:llä. BVLP:t osoittivat vahvempaa kykyä stimuloida DC-soluja sytokiini-induktion osalta, mikä ilmeni 2-6-kertaisena IL-6:n ja TNF-a:n suurempana tuotantona. Lisätutkimus osoitti, että CD4+ T-solujen IFN-c+- ja IL-4+-populaatiot lisääntyivät, kun niitä viljeltiin yhdessä DC:n kanssa, joka oli esialtistettu BVLP:ille tai SARS-CoV VLP:ille. Havaittu ero DC:tä stimuloivassa aktiivisuudessa BVLP:iden ja SARS CoV VLP:iden välillä johtui hyvin todennäköisesti S-proteiinista. Sopimuksen mukaan SL-CoV S DNA -rokote aiheutti hiirissä voimakkaamman vasta-ainevasteen ja voimakkaamman T-soluvasteen kuin SARS-CoV S DNA. Tietomme osoittivat ensimmäistä kertaa, että eri alkuperää olevista kalvoproteiineista muodostuneet SL-CoV VLP:t, joista toinen oli peräisin lepakoista eristetystä SL-CoV:stä (BS) ja kaksi muuta ihmisen SARS-CoV:stä (E ja M), aktivoivat epäkypsiä DC-soluja ja lisäsivät costimulatoristen molekyylien ilmentymistä ja sytokiinien eritystä. Tässä tutkimuksessa saadut tulokset voivat antaa tärkeää tietoa rokotteen kehittämistä ja SARSin kaltaisen CoV:n patogeneesin ymmärtämistä varten.

**Tulos**

Eri alkuperää olevien membraaniproteiinien muodostamat SARS-koronaviruksen kaltaiset viruksen kaltaiset hiukkaset osoittavat stimuloivaa vaikutusta ihmisen dendriittisoluissa.

**Esimerkki 1.2130**

Kirjeenvaihto: St Laurent Blvd, Ottawa, Ontario K1G 4J8. Sähköposti info@cps.ca, verkkosivusto www.cps.ca. Kaikki Kanadan lastenlääkäriseuran kannanotot ja käytännesäännöt tarkistetaan säännöllisesti ja niitä tarkistetaan tarpeen mukaan. Ajantasaisin versio löytyy CPS:n verkkosivujen www.cps.ca/en/documents kohdasta Position Statements (kannanotot). Poistuneet lausunnot poistetaan verkkosivustolta. Infektioiden leviäminen lastenlääkärin vastaanotolla on kasvava huolenaihe. Tässä asiakirjassa käsitellään infektioiden leviämisreittejä ja nykyisten infektioiden torjuntatoimenpiteiden periaatteita. Ennaltaehkäisyyn kuuluvat asianmukainen vastaanoton suunnittelu ja hallinnolliset käytännöt, triage, rutiinikäytännöt kaikkien potilaiden hoidossa (esim. käsihygienia, käsineiden, naamareiden, silmiensuojainten ja kaavujen käyttö erityistoimenpiteissä, pintojen ja laitteiden, myös lelujen, riittävä puhdistus, desinfiointi ja sterilointi sekä aseptinen tekniikka invasiivisissa toimenpiteissä) sekä erityisiin infektioihin liittyvät lisävarotoimet. Henkilöstön olisi oltava riittävästi rokotettu, ja tartunnan saaneiden olisi noudatettava työrajoituskäytäntöjä.

**Tulos**

Lausunto infektioiden ehkäisystä ja valvonnasta lasten toimistoissa.

**Esimerkki 1.2131**

Cassiae semen (Leguminosae), joka on tunnettu perinteinen kiinalainen lääke, on ollut käytössä vuosisatojen ajan Kaakkois-Aasian alueilla, kuten Koreassa, Japanissa ja Kiinassa. Tämän katsauksen tarkoituksena on tarjota ajantasaista ja kattavaa tietoa Cassiae semenin kasvitieteestä, fytokemiasta ja farmakologiasta. Cassiae-siemenestä saatavilla olevat tiedot kerättiin käyttämällä useita eri lähteitä, kuten klassisia kiinalaista kasvilääketiedettä käsitteleviä kirjoja ja useita tieteellisiä tietokantoja, kuten China Academic Journals -kokotekstitietokantaa, PubMediä, SciFinderiä, Web of Sciencea ja Science Directiä. Tähän mennessä Cassiae-siemenestä on eristetty >70 kemiallista yhdistettä, ja pääkomponentit on määritetty antrakinoneiksi, naftopyroneiksi ja haihtuviksi öljyiksi. Cassiae-siemenen raakauutteita ja puhtaita yhdisteitä on käytetty tehokkaina aineina prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa niiden hyödyllisten vaikutusten vuoksi, mukaan lukien antihyperlipidemiset, diabeteksen vastaiset, neuroprotektiiviset, hepatoprotektiiviset, antibakteeriset, antioksidanttiset ja verenpainetta alentavat vaikutukset. Raportoitujen tietojen perusteella on ehdotettu, että Cassiae-siemenellä on vakuuttavia lääkkeellisiä mahdollisuuksia. Tärkeimpien bioaktiivisten yhdisteiden farmakologiset mekanismit sekä rakenteen ja aktiivisuuden välinen yhteys vaativat kuitenkin lisätutkimuksia. C. obtusifolia on kasvitieteelliseltä morfologialtaan samanlainen kuin C. tora. Ne ovat yksivuotisia, pystykasvuisia, järeitä, ~1-2 m pituisia yrttejä, ja niiden lehdet ovat paripinnisiä, tyypillisesti karvaisia ja 4-8 cm pitkiä, ja niissä on kartiomainen rauhanen kummankin alimman lehtiparin välissä. Lehdet muodostuvat 3 lehdestä

**Tulos**

Cassiae semen: Fytokemiaa ja farmakologiaa koskeva katsaus (Katsaus)

**Esimerkki 1.2132**

Katastrofien lääkinnällisessä avustustoiminnassa on perinteisesti keskitytty uhrien sairaalahoitoa edeltävään hoitoon ja ensihoitoon. Erityisesti monien katastrofivalmiussuunnitelmien kriittisen hoidon osa on puutteellinen. Yhtä tärkeää on, että rutiininomaisesti käytettävissä olevat tehohoitoresurssit ovat lähes aina riittämättömät vastaamaan katastrofeihin, jotka aiheuttavat muutakin kuin "vaatimattoman" onnettomuusvirran. Näiden puutteiden tehokkaaseen korjaamiseen ei ole saatavilla laajamittaista rahallista rahoitusta. Koulutus, harjoittelu ja parempi suunnittelu ovat tehokkaimpia ensimmäisiä askeleita. Ehdotamme useita alueita, joita on kehitettävä edelleen, mukaan luettuna resurssien kaksoiskäyttö, joka voi ajan mittaan lisätä erityisesti kriittisen hoidon katastrofilääketieteellisiä valmiuksia.

**Tulos**

ICU = tehohoitoyksikkö