**Esimerkki 1.2712**

Taustaa: Macaca fascicularis -apinaa (Macaca fascicularis) on käytetty yhä useammin kädellisten mallina biolääketieteellisessä tutkimuksessa. Koska rintakehän röntgenkuvauksen perustason määrittäminen cynomolgus-apinalle on välttämätöntä, testasimme hypoteesia, jonka mukaan ikä ja sukupuoli voivat vaikuttaa tämän lajin rintakehän röntgenkuvauksen parametreihin. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa 697 tervettä cynomolgus-apinaa erotettiin sukupuolen ja iän mukaan (kolme ikäryhmää: 25-36 kuukautta, 37-48 kuukautta, 49-60 kuukautta). Keuhkojen pituus (LL), rintakehän sisäpuolinen enimmäissyvyys (TD), rintakehän sisäpuolinen enimmäisleveys (TBr), sydämen siluetin leveys (CBr), sydämen ja rintakehän suhde (CR), oikean ja vasemman kylkiluiden kulmat (RCA ja LCA) sekä oikean kylkiluiden korkeussuhde (R-HHR) arvioitiin rintakehän kuvauksella. Iän, sukupuolen ja iän ja sukupuolen välisen vuorovaikutuksen vaikutusta tutkittiin tilastollisella analyysillä. Tulokset: LL:n, TD:n, TBr:n, CBr:n ja CR:n kohdalla havaittiin iän aiheuttamia merkitseviä vaikutuksia. Sukupuolella oli merkitseviä vaikutuksia TD:n, TBr:n, CBr:n, CR:n ja R-HHR:n osalta. Merkitseviä vaikutuksia iän 6 sukupuolen mukaan havaittiin TD:n, TBr:n, CBr:n ja CR:n osalta. Sekä TD että TBr kasvoivat iän myötä molemmilla sukupuolilla, ja molemmat olivat merkitsevästi korkeampia miehillä kuin naisilla 49-60 kuukauden ikäisten ryhmässä. CBr kasvoi iän myötä ja oli merkitsevästi korkeampi miehillä kuin naisilla kaikissa ikäryhmissä. CR väheni iän myötä ja oli merkitsevästi korkeampi uroksilla kuin naisilla kaikissa ikäryhmissä, ja CR oli samanlainen tai hieman korkeampi kuin muilla kädellisillä lajeilla aiemmin havaitut arvot. Muista parametreista, joissa ei ollut merkittäviä sukupuoleen tai ikään liittyviä eroja, R-HHR oli yli 1,00, ja molemminpuolisten costophrenisten kulmien kulma oli terävä. Tässä esitetyt terveen cynomolgus-apinan rintakehän röntgenkuvausparametrit osoittautuvat hyödyllisiksi eläinlääketieteellisessä käytännössä, tutkimuksessa, jossa käytetään kädellisten hengitys- tai sydän- ja verisuonisairauksien malleja, sekä cynomolgus-apinoiden morfologisissa tutkimuksissa.

**Tulos**

Cynomolgus-apinan (Macaca fascicularis) rintakehän normaali röntgenkuvaus (Cynomolgus-apina)

**Esimerkki 1.2713**

Ihmisen rinovirus 3C-proteaasi (HRV 3C pro ) on tunnetusti lupaava kohde nuhakuumeen hoitoon tarkoitettujen aineiden kehittämiseksi, koska proteaasi on tärkeä viruksen replikaatiossa ja koska se ilmentyy monissa serotyypeissä. HRV 3C pro:n ei-peptidisten inhibiittorien tutkimiseksi syntetisoitiin sarja uusia heteroaromaattisia estereitä ja arvioitiin niiden inhiboiva aktiivisuus HRV 3C pro:ta vastaan rakenne-aktiivisuussuhteiden määrittämiseksi. Tehokkaimman inhibiittorin, 7:n, jossa oli 5-bromopyridinyyliryhmä, IC 50 -arvo oli 80 nM. Lisäksi uuden analogin 19, jossa on 4-hydroksikinolinoniryhmä, sitoutumistapaa tutkittiin molekyylidockauksella, mikä viittaa uuteen vuorovaikutukseen S1-taskussa. Ó 2009 Elsevier Ltd. Kaikki oikeudet pidätetään. Pikornaviruksiin kuuluu tärkeitä ihmisen patogeenejä, kuten ihmisen rinovirus (HRV), enterovirus (EV), coxsackievirus (CV), poliovirus (PV) ja hepatiitti A -virus (HAV). HRV:t ovat tärkein yksittäinen flunssan aiheuttaja kaikenikäisissä väestöissä. 1,2 Vaikka rinovirusinfektio on itsestään häviävä, komplikaatioita esiintyy silti potilailla, joilla on astma, sydämen vajaatoiminta, keuhkoputkien keuhkoputkitulehdus ja kystinen fibroosi. 1 Tähän mennessä FDA ei ole hyväksynyt yhtään lääkettä rinovirusinfektion hoitoon. Lisäksi tunnettujen HRV-serotyyppien suuri määrä (>100) vaikeuttaa rokotteen kehittämistä. 3 Kliiniset hoidot on suunnattu kunkin kliinisen oireyhtymän merkittävimpien oireiden lievittämiseen. Aiemmat tutkimukset nuhaviruslääkkeistä keskittyivät pääasiassa kapsidia sitoviin anti-pikornavirusyhdisteisiin 4 ja HRV:n 3C-proteaasin (3C pro ) estäjiin. 5, 6 HRV 3C pro on välttämätön viruksen replikaatiolle, sillä se katalysoi erityisesti glutamiini-glysiini-peptidisidosten pilkkomista 230 kDa:n kokoisessa viruspolyproteiinissa, joka syntyy viruksen RNA-genomin translaatiosta soluissa. HRV 3C pro kuuluu kysteiiniproteaasiperheeseen, jolla on rakenteellista samankaltaisuutta trypsiiniproteaasien kanssa, mutta jolla on vain vähän homologiaa nisäkkäiden yleisten entsyymien kanssa. 7,8 Koska entsyymi on tärkeä viruksen replikaatiossa ja entsyymin aktiivisen alueen osat säilyvät hyvin kaikissa tunnetuissa HRV-serotyypeissä, voimakkaat ja selektiiviset HRV 3C pro -inhibiittorit voisivat olla potentiaalisia laajavaikutteisia nuhaviruslääkkeitä. [9] [10] [11] HRV 3C pro -inhibiittoreita kehitettäessä on käytetty laajalti peptidomimeettisiä lähestymistapoja, jotka perustuvat aktiivisen alueen rakenteeseen ja pilkkoutumispesifisyyteen. Tähän mennessä yksi peptidomimeettinen analogi, rupintriviiri (AG7088) (1), joka on esitetty kuvassa 1, on ainoa HRV 3C pro -inhibiittori, joka on edennyt kliinisiin tutkimuksiin ihmisillä. Vaiheen II kliiniset tutkimukset rupintriviirilla osoittivat, että intranasaalinen anto vähensi päivittäisten oireiden keskimääräistä kokonaispistemäärää 33 %. 12 Viime aikoina on raportoitu useista pyrkimyksistä kehittää suun kautta biologisesti käytettävissä olevia nuhakuumeen vastaisia aineita; näihin kuuluvat rupintriviirianalogi 2,13 , jolla on parannettu farmakokineettinen profiili, sekä ei-peptidiset inhibiittorit 3 ja 4 . 14-16 Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen 3C-kaltaisen proteaasin (3CL pro ) 17 kiderakenne paljasti, että aktiivisen alueen rakenne on hyvin samankaltainen kuin HRV:n 3C pro:lla, mikä viittaa siihen, että pikornaviruksen 3C pro:n ja SARS:n 3CL pro:n inhibiittoreiden pitäisi reagoida ristiin. SARS 3CL pro -inhibiittoreita kehitettiinkin muokkaamalla rupintriviiriä 18, ja hiljattain tunnistettiin sekä pikornaviruksen 3C pro:lle että koronaviruksen 3CL pro:lle yhteisiä inhibiittoreita, joiden IC 50 -arvot ovat mikromolaarisella alueella, käyttämällä korkean läpimenon seulontaa. 19,20 Pyridinyylitiofeeniesteri 5 löydettiin seulomalla pienten molekyylien kirjastoa (50 000 molekyyliä), ja sillä on merkittävä inhiboiva aktiivisuus sekä HAV 3C pro:ta että SARS 3CL pro:ta vastaan (IC 50 = 0,5 lM). 19, 21 Heteroaromaattisten estereiden sarjan jatkotyöstäminen johti tehokkaimman esterin 6 löytämiseen, joka inhiboi SARS 3CL pro:ta IC 50:n ollessa 30 nM ja antiviraalisen aktiivisuuden (EC 50 -arvo) ollessa 6,9 lM. 22 Toinen analogi, 7, osoitti myös voimakasta HAV 3C pro:n estoa, jonka IC 50 oli 53 nM. 23 Heteroaromaattisten estereiden inhibitio- ja molekyylidockausmekanismeja koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että 5-halopyridiiniosa on ratkaiseva S1-taskuun sitoutumisessa, koska sekä 3C pro että 3CL pro osoittavat suurta spesifisyyttä Gln:lle P1-jäännöksenä. 23 0960-894X/$ - katso etusivu Ó

**Tulos**

Heteroaromaattisten estereiden rakenne-aktiivisuussuhteet ihmisen rinovirus 3C-proteaasin estäjinä

**Esimerkki 1.2714**

Raportoimme perinnöllisestä leukodystrofiasta vakiosnautseripennuilla. Kliiniset oireet ilmenivät pian syntymän jälkeen tai alkoivat alle 4 viikon iässä, ja niihin kuului apatiaa, dysforista ääntelyä, hypermetristä ataksiaa, intensiivistä vapinaa, pään kallistelua, kiertelyä, proprioseptiikan puutteita, kouristuksia ja ventraalista karsastusta, jotka sopivat yhteen diffuusin kallonsisäisen vaurion kanssa. Magneettikuvauksessa todettiin diffuusi valkean aineen sairaus ilman massavaikutusta. Makroskooppisesti aivojen valkeassa aineessa näkyi hyytelömäistä rakennetta centrum semiovalessa. Havaittiin lievä hydrokefalus internus. Histopatologisesti todettiin vaikea multifokaalinen myeliinin muodostumisen väheneminen ja kohtalainen diffuusi turvotus ilman tulehdusta, mikä johti leukodystrofian diagnoosiin. Yhdistetty linkitysanalyysi ja homotsygotian kartoitus kahdessa sukulaisperheessä rajasivat noin 29 Mb:n kriittiset välit. Yhden sairastuneen standardisnautserin koko genomin sekvenssitietojen vertailu 221 kontrolligenomiin paljasti yhden yksityisen homotsygoottisen proteiinimuutosmuunnoksen kriittisissä väleissä, TSEN54:c.371G>A tai p.(Gly124Asp). TSEN54 koodaa tRNA:n pilkkomisendonukleaasi 54:n alayksikköä. Ihmisillä useiden TSEN54:n varianttien on raportoitu aiheuttavan erityyppistä pontocerebellar hypoplasiaa. C.371G>A-muunnoksen genotyypit liittyivät täydellisesti leukodystrofian fenotyyppiin 12:lla sairastuneella standaarisnautserilla ja lähes 1000:lla eri rotuja edustavalla kontrollikoiralla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että TSEN54:c.371G>A aiheuttaa leukodystrofian. Ehdokkaan aiheuttajamuunnoksen tunnistaminen mahdollistaa geneettisen testauksen, jotta sairaiden standardisnautsereiden tahaton jalostus voidaan tulevaisuudessa välttää. Tuloksemme laajentavat TSEN54-muunnosten tunnettua genotyypin ja fenotyypin välistä korrelaatiota. Ihmisillä ja koirilla esiintyy erilaisia aivojen valkean aineen perinnöllisiä sairauksia. Kuvaamme uuden leukodystrofian standardisnautserilla. Geneettisen kartoituksen ja koko genomin sekvenssianalyysin avulla tunnistettiin todennäköinen aiheuttajavariantti TSEN54-geenissä, joka koodaa tRNA:n pilkkomisendonukleaasi 54:ää. Nämä tulokset antavat uutta tietoa TSEN54:n roolista solujen aineenvaihdunnassa ja keskushermoston kehityksessä myöhäisraskauden ja varhaisen postnataalikauden aikana. Kyseiset koirat edustavat mahdollisesti translatiivista suureläinmallia vastaaville leukoenkefalopatioille ihmislääketieteessä. Kliiniseen fenotyyppiin schnautserilla kuului multifokaalisia keskushermosto-oireita. Kokonaisvaltainen patogeneettisesti perusteltu ymmärrys taudin käynnistymisestä ja jatkumisesta edellyttää taustalla olevan genetiikan vankkaa analyysia ja taudin fenotyypin karakterisointia kliinisellä ja solu- sekä alisolutasolla. Toisin kuin koiran fenotyyppi, joka ilmenee pääasiassa aivojen valkeassa aineessa, muiden TSEN54-varianttien on raportoitu ihmisillä johtavan erilaiseen patologiseen fenotyyppiin, jolle on ominaista pikkuaivojen hypoplasia. Ihmisten ja koirien väliset erot korostavat tarvetta vertailevaan analyysiin kliinisellä, patologisella ja molekyylitasolla, jotta voidaan ymmärtää lajikohtaisia proteiinivälitteisiä reittejä, vuorovaikutuksia ja tuloksia.

**Tulos**

TSEN54:n missense-muunnos leukodystrofiaa sairastavilla standardisnautserilla Tekijän yhteenveto

**Esimerkki 1.2715**

Tässä luvussa luodaan yleiskatsaus herpetofaunan maailmanlaajuiseen käyttöön perinteisessä kansanlääkinnässä ja sen vaikutuksiin suojeluun. Tulokset osoittavat, että 331 lajia (284 matelijaa ja 47 sammakkoeläintä) käytetään perinteisessä kansanlääkinnässä eri puolilla maailmaa. Kirjatuista lajeista 182 matelijaa ja 42 sammakkoeläintä on mainittu IUCN:n punaisessa luettelossa. Lisäksi 93 matelijaa on joissakin CITES-sopimuksen liitteissä. Nämä luvut osoittavat, miten tärkeää on ymmärtää tällaisten matelijoiden lääkinnällistä käyttöä matelijoiden suojelun yhteydessä ja miten tärkeää on ottaa huomioon sosiokulttuuriset tekijät laadittaessa näiden matelijoiden kestävään käyttöön tähtääviä hoitosuunnitelmia.

**Tulos**

Perinteisessä kansanlääkinnässä käytetty herpetofauna: Conservation Implications

**Esimerkki 1.2716**

TAVOITE - Arvioida HIV-1-tartunnan saaneiden naisten keisarinleikkaukseen ennen synnytystä ja kalvojen puhkeamiseen liittyvää imeväisen hengitystiesairauden riskiä. MENETELMÄT - HIV-1-tartunnan saaneita naisia ja heidän lapsiaan koskevassa prospektiivisessa kohorttitutkimuksessa synnytystavan määrittelivät osallistuvien toimipaikkojen lääkärit. Tässä analyysissä "elektiivinen keisarinleikkaus" määriteltiin raskauden iästä riippumatta keisarinleikkaukseksi ilman synnytystä, kun kalvojen puhkeamisen kesto oli alle 5 minuuttia. Ei-valinnaiset keisarinleikkaukset olivat synnytyksiä, jotka tehtiin synnytyksen käynnistymisen, kalvojen puhkeamisen tai molempien jälkeen. Emätinsynnytyksiin kuuluivat normaalit spontaanit ja instrumentaaliset synnytykset. Synnytystavan ja imeväisen hengitystiesairauksien välisiä yhteyksiä arvioitiin käyttämällä χ 2 -testiä tai Fisherin tarkkaa testiä. Hengitysvaikeusoireyhtymän oikaistuja kertoimia synnytystavan mukaan arvioitiin monimuuttujaisella logistisella regressiolla. TULOKSET - 1 194 äiti-lapsi-parin välillä oli merkittäviä eroja synnytystavan mukaan raskauden keski-iässä (viikkoja) synnytyshetkellä (vaginaalinen synnytys, n=566, mediaani=38,8; ei-valinnainen keisarileikkaus, n=216, mediaani=38.0; ja elektiivinen keisarileikkaus, n=412, mediaani 38,1; P<.001) ja hengitysvaikeusoireyhtymän esiintyvyydessä (vaginaalinen synnytys, n=9, 1,6 %, viite; ei-elektiivinen keisarileikkaus, n=16, 7,4 %; elektiivinen keisarileikkaus, n=18; 4,4 %; (P<.001). Raskausajasta ja syntymäpainosta puhdistetuissa analyyseissä synnytystapa ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä

**Tulos**

Synnytystapa ja imeväisen hengitystiesairaudet HIV-1-tartunnan saaneiden naisten synnyttämien imeväisten keskuudessa NIH Public Access Author Manuscript -käsikirjoitus (julkinen saatavuus)

**Esimerkki 1.2717**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin eri tapausmäärittelyjen ja influenssaoireiden toimivuutta perusterveydenhuollon valvontajärjestelmässä. Kataloniassa toteutettiin yksitoista vuotta kestäneen perusterveydenhuollon valvontaverkoston raportoimien tapausten kliinisiä ja epidemiologisia ominaisuuksia koskeva takautuva tutkimus. Arvioitiin tapausten määritelmien ja oireiden karkeat ja oikaistut diagnostiset kertoimisuhteet (aDOR) ja 95 prosentin luottamusvälit (CI) kaikkien viikkojen ja epidemiaviikkojen osalta. Ennustavin tapausmäärittely laboratoriossa vahvistetun influenssan osalta oli Maailman terveysjärjestön (WHO) tapausmäärittely ILI:n osalta kaikilla viikoilla (aDOR 2,69; 95 prosentin CI 2,42-2,99) ja epidemiaviikoilla (aDOR 2,20; 95 prosentin CI 1,90-2,54). Oireet, jotka olivat merkittäviä positiivisia ennusteita vahvistetulle influenssalle, olivat kuume, yskä, myalgia, päänsärky, huonovointisuus ja äkillinen alkaminen. Kuumeen aDOR oli korkein kaikilla viikoilla (4,03; 95 % CI 3,38-4,80) ja epidemiaviikoilla (2,78; 95 % CI 2,21-3,50). Kaikki arvioidut tapausmäärittelyt toimivat paremmin potilailla, joilla oli liitännäissairauksia, kuin potilailla, joilla ei ollut liitännäissairauksia. Oireiden suorituskyky vaihteli ikäryhmittäin, ja kuumeen arvo oli korkea iäkkäillä ja yskän arvo oli korkea lapsilla. Potilailla, joilla oli liitännäissairauksia, kuumeen suorituskyky oli korkein (aDOR 5,45; 95 % CI 3,43-8,66). Influenssatapausten tapausmäärittelyn tai oireiden toimivuudessa ei havaittu eroja virustyypin mukaan.

**Tulos**

Influenssan kliinisten määritelmien käyttökelpoisuus kansanterveysvalvonnassa Katalonian PIDIRAC-valvontaseurantaohjelman puolesta †

**Esimerkki 1.2718**

Taustaa. Ihmisen bocavirus (HBoV) löydettiin hiljattain lapsilta, joilla on hengitystiesairaus ja gastroenteriitti. HBoV:n aiheuttava rooli ihmisen gastroenteriitissä on edelleen epävarma, eikä tietojemme mukaan missään aiemmassa tapaus-verrokkitutkimuksessa ole tutkittu HBoV:n ja gastroenteriitin välistä yhteyttä. Menetelmät. Toteutimme tapaus-kontrollitutkimuksen, jossa tutkittiin 397 ripulitautia sairastavan lapsen ja 115 oireettoman kontrollihenkilön ulostenäytteitä. HBoV havaittiin polymeraasiketjureaktiolla. Reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiota käytettiin HBoV-kuormituksen kvantifiointiin tapaus- ja kontrolliryhmissä. Yleisiä suolistoviruksia tutkittiin entsyymisidonnaisilla immunosorbenttimäärityksillä, polymeraasiketjureaktiolla ja käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla. Tulokset. Vähintään yksi viruksen aiheuttaja löydettiin 60,2 prosentissa tapauksista. HBoV havaittiin 14 näytteessä, ja 9 näytteessä oli samanaikainen tartunta joko rotaviruksella (7 näytettä 14:stä) tai ihmisen kalikiviruksella (2 näytettä 14:stä). Monet (8 [57,1 %] 14:stä) HBoV-tartunnoista tapahtuivat syys-joulukuun 2006 aikana. Suurin osa (12 [85,7 %]) HBoV-tartunnan saaneista lapsista oli 7-18 kuukauden ikäisiä. HBoV-infektion saaneiden lasten prosenttiosuus ei eronnut merkittävästi tapauspotilaiden ja kontrollihenkilöiden välillä (3,5 % vs. 3,5 %), eikä tilastollinen analyysi tukenut HBoV-infektion ja vakavampien kliinisten oireiden välistä yhteyttä. Viruskuorman erot kahden ryhmän välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä ( , log-normaalilla Studentin t-testillä). Lisäksi tapauspotilaiden ja kontrollihenkilöiden HBoV:n VP1/VP2-osageenin P p ,09 sekvenssivaihtelu oli vähäistä. HBoV:n yksi geneettinen sukulinja paljastui kiinalaisilla henkilöillä. Huolimatta sen suuresta esiintyvyydestä ulostenäytteissä tutkimuksemme ei tue HBoV:n syy-yhteyttä gastroenteriittiin.

**Tulos**

Ihmisen bocavirus akuutin gastroenteriitin vuoksi sairaalahoitoon otetuilla lapsilla: A Case-Control Study

**Esimerkki 1.2719**

Viruskanavia muodostavat proteiinit (VCP) löydettiin 70-luvun lopulla, ja niitä on nykyään monissa viruksissa. Yleensä ne ovat pieniä ja niiden on koottava yhteen muodostaakseen kanavia, jotka depolarisoivat isäntäsolujen lipidikalvoa. Rakennetietoa on juuri ilmestymässä vain joistakin niistä. Näin ollen laskennallisilla menetelmillä on keskeinen rooli sellaisten uskottavien rakenteiden luomisessa, joita voidaan käyttää lääkekehitysprosessissa. Tässä katsauksessa esitellään rakennetiedon kertymistä historiallisesta näkökulmasta. Laskennalliset suoritukset ja niiden ennustusvoima raportoidaan biologisten kysymysten, kuten VCP:iden kokoonpanon, toimintamekanismin ja lääkeaineen ja proteiinin vuorovaikutuksen, ohjaamina. Lisäksi esitetään näkymiä siitä, miten karkearakeiset simulaatiot voivat edistää näiden proteiinien vielä tutkimattomien kysymysten ratkaisemista. Tämä artikkeli on osa J.C. Gumbartin ja Sergei Noskovin toimittamaa erityisnumeroa Membrane Proteins.

**Tulos**

Viruskanavia muodostavat proteiinit - Kuinka koota ja depolarisoida lipidikalvoja in silico ☆.

**Esimerkki 1.2720**

Kun vuoden 2019 koronavirustauti (COVID-19) leviää ympäri maailmaa, tehohoitoyksiköiden (ICU) on valmistauduttava tähän pandemiaan liittyviin haasteisiin. Nopean diagnoosin ja eristyksen, kliinisen hoidon ja infektioiden ehkäisyn työnkulkujen virtaviivaistaminen on tärkeää paitsi COVID-19-potilaille myös terveydenhuoltohenkilöstölle ja muille potilaille, jotka ovat alttiita nosokomiaaliselle tartunnalle. Akuutin hengitysvajauksen ja hemodynamiikan hoito on avainasemassa. Teho-osastojen lääkäreiden, sairaaloiden hallintohenkilöstön, hallitusten ja poliittisten päättäjien on valmistauduttava tehohoidon vuodepaikkakapasiteetin huomattavaan kasvuun, ja niiden on keskityttävä infrastruktuurin ja tarvikkeiden lisäksi myös henkilökunnan johtamiseen. Tehohoidon triage saattaa olla tarpeen, jotta teho-osaston niukkoja resursseja voidaan säännöstellä. Tutkijoiden on vastattava avoimiin kysymyksiin, mukaan luettuna uudelleen käytettävien ja kokeellisten hoitomuotojen rooli. Yhteistyö paikallisella, alueellisella, kansallisella ja kansainvälisellä tasolla tarjoaa parhaat mahdollisuudet kriittisesti sairaiden selviytymiseen. 2 www.thelancet.com/respiratory Julkaistu verkossa 6. huhtikuuta 2020 https://doi.

**Tulos**

Coronavirusdiagnoosin tehohoito 2019 (COVID-19): haasteet ja suositukset.

**Esimerkki 1.2721**

Nisäkkäiden neljä fosfatidyyliinositoli-4-kinaasia säätelevät elinten välistä lipidien kulkeutumista, fosfoinositidisignaalien välitystä ja solunsisäistä vesikkelien kulkeutumista. PI4P:n synteesiin tarvittavien katalyyttisten domeenien lisäksi fosfatidylinositoli-4-kinaasit sisältävät myös isoformispesifisiä rakenteellisia motiiveja, jotka välittävät vuorovaikutusta proteiinien, kuten AP-3:n ja E3-ubikitiiniligaasi Itchin, kanssa, ja tällaiset rakenteelliset erot määrittävät isoformispesifiset roolit kalvojen liikkeessä. Lisäksi fosfatidyyliinositoli-4-kinaasi-isotsyymien eri permutaatioita voidaan tarvita yhteen solutoimintoon, kuten GPCR-signaloinnin eri vaiheissa ja Golgista lysosomiin tapahtuvassa liikkeessä. Fosfatidyyliinositoli-4-kinaasien on viime aikoina todettu olevan osallisena ihmisen sairauksissa. Uusia esimerkkejä ovat lisääntynyt fosfatidylinositoli-4-kinaasi-ekspressio joissakin syövissä, neurologisiin patologioihin liittyvä heikentynyt toiminta, PI4P:n kuljettamistoimintojen kumoaminen bakteeri-infektiossa ja lipidikinaasiaktiivisuuden aktivoituminen virussairauksissa. Keskustelemme siitä, miten fosfatidyyliinositoli-4-kinaasien erilaiset ja joskus päällekkäiset toiminnot aiheuttavat haasteita isoformispesifisten estäjien suunnittelulle terapeuttisessa yhteydessä.

**Tulos**

Nisäkkäiden fosfatidyyliinositoli-4-kinaasit kalvojen kulkeutumisen ja lipidisignaaliverkostojen modulaattoreina.

**Esimerkki 1.2722**

Taustaa. Kawasakin tauti (KD) on akuutti systeeminen vaskuliitti, jonka etiologiaa ei tunneta. KD:n diagnoosi riippuu kliinisistä oireista. Sepelvaltimoiden poikkeavuuden (CAA) esiintyvyys on 11,0 %, ja se johtaa sydänperäisiin seurauksiin, kuten sydäninfarktiin tai sepelvaltimoiden aneurysmaan, jotka ovat KD:n vakavimpia komplikaatioita. Menetelmät. Jaoimme KD-lapset eri ikäryhmiin: ≤6 kuukauden ikäiset, 7 kuukauden-1 vuoden ikäiset ja >1 vuoden ikäiset. Eri parametreja verrattiin kussakin ryhmässä. Tulokset. ≤6 kuukauden ikäiset imeväiset täyttävät harvemmin KD:n tärkeimmät diagnostiset kriteerit 10 päivän kuluessa, ovat alttiita kehittymään epätäydelliselle KD:lle alhaisimmalla kolesterolitasolla, ja heillä on suurin mahdollisuus saada CAA ja CAA:han liittyvät laboratorio-ominaisuudet, kuten pisin CA-diagnoosin vahvistamiseen tarvittava aika, alhaisempi hemoglobiinitaso, alhaisempi albumiinitaso ja korkeampi verihiutaleiden määrä. Alle 1-vuotiailla imeväisillä esiintyy enemmän leukosytoosia ja steriiliä pyuriaa. Tässä ryhmässä on kuitenkin vähemmän potilaita, joilla on kaulan lymfadenopatia.

**Tulos**

The cientificWorldJOURNAL Tutkimusartikkeli Kliiniset ilmenemismuodot vaihtelevat eri ikäryhmissä Kawasakin tautia sairastavilla imeväisillä.

**Esimerkki 1.2723**

Ihmisen B-solurepertuaarien määrittäminen viruspatogeeneille on ratkaisevan tärkeää sellaisten rokotteiden suunnittelun kannalta, jotka tuottavat laajasti suojaavia vasta-aineita HIV-1:n ja influenssan kaltaisia infektioita vastaan. Yksittäisten B-solujen lajittelu ja immunoglobuliinin (Ig) raskaiden ja kevyiden ketjujen muuttuvien alueiden (V H ja V L ) kloonaus on tehokas tekniikka virusperäisten B-solurepertuaarien määrittämiseksi. Ig-kloonausvaihe on kuitenkin aikaa vievä ja estää B-solurepertuaarin korkean läpimenon analyysin. Uudet lineaariset Ig:n raskaiden ja kevyiden ketjujen geenien ekspressiokasetit suunniteltiin ekspressoimaan Ig V H- ja V L-geenejä, jotka oli eristetty lajitelluista yksittäisistä B-soluista IgG1-vasta-aineena ilman kloonausvaihetta. Kasetit sisältävät kaikki transkription ja translaation säätelyn kannalta olennaiset elementit, mukaan lukien CMV-promoottori, Ig-johtajasekvenssit, IgG1:n raskaan tai kevyen ketjun vakioalue, poly(A)-häntä ja korvattavat V H- tai V L-geenit. Näiden Ig-geenien ekspressiokasettien hyödyllisyys osoitettiin käyttämällä synteettisiä V H- tai V L-geenejä, jotka olivat peräisin anti-HIV-1 gp41 mAb 2F5:stä, ja validoitiin edelleen käyttämällä V H- ja V L-geenejä, jotka oli eristetty kloonatuista EBV:llä transformoiduista vasta-aineita tuottavista solulinjoista. Lopuksi tätä strategiaa käytettiin menestyksekkäästi rekombinantti-influenssavasta-aineiden nopeaan tuotantoon lajitelluista yksittäisistä ihmisen plasmablasteista influenssarokotuksen jälkeen. Nämä Ig-geenien ekspressiokasetit muodostavat erittäin tehokkaan strategian Ig-geenien nopeaan ekspressioon korkean läpimenon seulontaa ja analyysiä varten ilman kloonausta.

**Tulos**

Kirjoittajan käsikirjoitus; saatavilla PMC:ssä

**Esimerkki 1.2724**

Olemme luonnehtineet hiivan tyhjiön kalvoproteiinin dipeptidyyliaminopeptidaasi B:n (DPAP B) rakennetta, biogeneesiä ja lokalisaatiota. DPAP B:lle spesifinen vasta-aine tunnistaa hiivassa 120 kD:n glykoproteiinin, joka käyttäytyy integraalisen kalvoproteiinin tavoin, koska se ei poistu kalvoista korkean pH:n Na2COs-käsittelyllä. DPAP B:n dedusoidun aminohapposekvenssin tarkastelu paljastaa hydrofobisen domeenin lähellä NH2-päätä, joka voisi mahdollisesti kattaa lipidikaksoiskerroksen. Useiden liukoisten vakuolahydrolaasien proteolyyttisen aktivoinnin kannalta välttämättömän PEP4-geenin alleelitila ei vaikuta DPAP B:n in vitro -entsymaattiseen aktiivisuuteen ja näennäiseen molekyylipainoon. DPAP B syntetisoituu glykosyloituna esiasteena, joka muunnetaan kypsäksi 120 kD:n lajiksi hiilihydraattien lisäämisen avulla. Prekursori-J. H. Rothmanin nykyinen osoite on

**Tulos**

Dipeptidyyliaminopeptidaasi B:n rakenne, biosynteesi ja lokalisaatio, hiivan tyhjiön integraalinen kalvoglykoproteiini

**Esimerkki 1.2725**

Human Genome Project -hankkeen ponnistelujen ja molekyylidiagnostiikan kysynnän kasvun seurauksena uusien hybridisaatioantureiden kehittämisessä ja optimoinnissa on keskitytty nopeuteen, luotettavuuteen ja tarkkuuteen nukleiinihappojen tunnistamisessa. Molekyylimajakat (MB) ovat yksisäikeisiä, fluorofoorilla leimattuja nukleiinihappokoettimia, jotka kykenevät tuottamaan fluoresoivan signaalin kohteen läsnä ollessa, mutta ovat pimeitä ilman kohdetta. Koska MB:t ovat erittäin spesifisiä ja herkkiä, niitä on käytetty monilla eri aloilla. Tässä katsauksessa MB:t esitellään ja niistä keskustellaan diagnostisina välineinä neljässä osassa: useita MB:n tekniikoita havainnollistetaan ensisijaisesti; seuraavaksi esitellään MB:ien rajoitukset; kolmannessa osassa esitellään MB:ien uudet muodit; ja viimeisessä osassa esitellään MB:ien soveltaminen taudinmäärityksessä.

**Tulos**

Molekyylimajakat: Uusi optinen diagnostinen työkalu

**Esimerkki 1.2726**

Monospesifisten antiseerumien merkitys virusproteiinien kokeellisessa analysoinnissa on kiistaton. Niiden avulla on mahdollista tunnistaa ja analysoida kohdeproteiini suuren määrän muita proteiineja vastaan joko kokonaisista kiinteistä soluista tai solulysaateista. Tässä luvussa kuvataan kokemuksiamme tällaisten koronavirusten ja muiden nidovirusten proteiineja vastaan suunnattujen kaniantiseerumien tuotannosta. Antigeeneina käytetään joko synteettisiä peptidejä (jotka on yhdistetty kantajaproteiiniin) tai Escherichia coli -bakteerissa ekspressoituja proteiineja, ja immunisointia ja testiverenvuodon valmistusta koskevat yksityiskohtaiset protokollat esitetään. Immunisoinnin jälkeisen immuunivasteen seulontaan kuvataan yksityiskohtaiset protokollat kolmelle yleisesti käytetylle tekniikalle, jotka kaikki perustuvat infektoitujen solujen tai kiinnostavaa proteiinia ilmentävien solujen käyttöön rinnakkain sopivien kontrollien kanssa. Kohteen in situ -immunodetektointi kiinnitetyissä soluissa immunofluoresenssimikroskopian avulla kuvataan, samoin kuin sellaisten tekniikoiden protokollat, joita voidaan soveltaa kohdeproteiinia sisältäviin solulysaatteihin (Western blotting ja immunoprecipitaatio). Jälkimmäiset tekniikat suoritetaan yhdessä polyakryyliamidigeelielektroforeesin kanssa, jolloin voidaan varmistaa antiseerumin tunnistaman kohteen molekyylipaino.

**Tulos**

Nidoviruksen proteiineja tunnistavien monospesifisten kanin antiseerumien tuottaminen

**Esimerkki 1.2727**

Yksi nykyiseen COVID-19-koronavirusepidemiaan liittyvistä hämmentävimmistä kysymyksistä on ero Kiinan Hubein maakunnassa havaittujen tapausten vakavuuden ja muualla maailmassa esiintyvien tapausten välillä. Yksi mahdollinen vastaus on SARS-CoV-2:n vasta-aineista riippuvainen vahvistuminen (ADE), joka johtuu aiemmasta altistumisesta muille koronaviruksille. ADE moduloi immuunivastetta ja voi aiheuttaa jatkuvaa tulehdusta, lymfopeniaa ja/tai sytokiinimyrskyä, joista yksi tai kaikki on dokumentoitu vakavissa tapauksissa ja kuolemantapauksissa. ADE edellyttää myös aiempaa altistumista samankaltaisille antigeenisille epitoopeille, jotka oletettavasti kiertävät paikallisissa viruksissa, joten se on mahdollinen selitys vakavien tapausten ja kuolemantapausten havaitulle maantieteelliselle rajoittuneisuudelle.

**Tulos**

Saako COVID-19 ADE:tä muista koronaviruksista?

**Esimerkki 1.2728**

Vastasyntyneiden vasikoiden terveyden ja selviytymisen kannalta on tärkeää, että emän ternimaidosta saadaan riittävästi IgG:tä. Ternimaitolisät (CS) on kehitetty antamaan lisäimmunoglobuliinia silloin, kun äidin ternimaito on huonolaatuista. Ternimaidonkorvikkeita (CR), jotka tuottavat ≥ 100 g IgG:tä, ei kuitenkaan ole kehitetty. Tavoitteenamme oli määrittää IgG:n imeytyminen vastasyntyneillä vasikoilla, jotka saivat naudan seerumista johdettua CS:ää tai naudan immunoglobuliinikonsentraatista johdettua CR:ää. CS:t valmistettiin keräämällä, käsittelemällä ja suihkuttamalla kuivattua naudan seerumia ja sekoittamalla niitä muihin ainesosiin, jotta saatiin 45-50 g IgG:tä annosta kohti. CR valmistettiin jatkokäsittelemällä naudan seerumia IgG-pitoisuuden nostamiseksi yli 50 %:iin IgG:tä ja sekoittamalla muiden ainesosien kanssa, jotta saatiin 100-122 g IgG:tä annosta kohti. Holstein-vasikoille (n = 160) annettiin 90-244 g IgG:tä CS:stä tai CR:stä 1 tai 2 ruokintakerralla kahdessa kokeessa. Jokaiselta vasikalta otettiin verta kaulalaskimopistolla 0 ja 24 tunnin iässä, ja plasman IgG määritettiin turbidimetrisellä immunomäärityksellä. IgG:n imeytymisen näennäinen tehokkuus laskettiin. Plasman IgG-pitoisuudet 24 tunnin iässä osoittivat IgG:n saantia, ja ne olivat keskimäärin 5,5-14,1 g/l vasikoilla, joille syötettiin CS:ää ja CR:ää. Keskimääräinen IgG:n imeytymisen näennäinen tehokkuus vasikoilla, joille syötettiin CS:ää, oli 25 % kokeissa 1 ja 28 % kokeissa 2. CR:llä ruokittujen vasikoiden IgG:n imeytymisen keskimääräinen näennäinen hyötysuhde vaihteli 19 ja 32 prosentin välillä, ja siihen vaikuttivat käsittelymenetelmä ja ruokintakertojen lukumäärä. Plasman käsittely polyetyleeniglykoolilla vähensi IgG:n imeytymisen tehokkuutta kokeessa 1. Eläinrasvan lisääminen CR:ään ei vaikuttanut IgG:n imeytymiseen. Toinen CR-ruokinta lisäsi plasman IgG:tä, mutta imeytymisen tehokkuus heikkeni. Käsittely ei vaikuttanut keskimääräiseen ruumiinpainoon 60 d:n iässä 2059, ja se vaihteli 64,3-78,2 kg:n välillä. Plasman IgG-pitoisuus vasikoilla, joille syötettiin ≥122 g IgG:tä Ig-konsentraatista, lähestyi (9,9 g/l) tai ylitti 10 g/l, mikä osoittaa passiivisen immuniteetin onnistunutta siirtoa. IgG:n antaminen passiivisen siirron epäonnistumisen estämiseksi on mahdollista, kun CR-valmistetta, joka sisältää >20 % IgG:tä, syötetään 454 g annosta kohti. ( Lyhenteet: AEA = IgG:n imeytymisen näennäinen tehokkuus; CR = ternimaidonkorvike; CS = ternimaitolisä; MC = äidin ternimaito.

**Tulos**

Ternimaitolisien ja ternimaidonkorvikkeiden koostumus sekä vastasyntyneiden vasikoiden passiivisen immuniteetin kehittyminen 1

**Esimerkki 1.2729**

Proteomiikan perimmäisenä tavoitteena on biologisesti aktiivisten proteiinien tunnistaminen ja niiden tuottaminen biotekniikan välineillä, kuten bakteeri-isännillä. Escherichia coli -bakteerin tuottamat proteiinit on kuitenkin saatettava uudelleen natiiviin tilaansa. Proteiinien laskostuksen nestekromatografia (PFLC) on viime vuosina kehitetty uusi menetelmä, ja sitä käytetään laajalti molekyylibiologiassa ja biotekniikassa. Tässä artikkelissa esitellään uusi menetelmä, PFLC, ja tarkastellaan sen viimeaikaista kehitystä. Lisäksi käsitellään PFLC:n määritelmiä, etuja, periaatteita, sovelluksia sekä laboratorio- että suuressa mittakaavassa, laitteita ja vaikuttavia tekijöitä. Lisäksi tarkastellaan tämän menetelmän merkitystä tulevaisuudessa.

**Tulos**

Proteiinien taittumisen nestekromatografia ja sen viimeaikainen kehitys ଝ

**Esimerkki 1.2730**

Uusia uusia taudinaiheuttajia tai geneettisesti muunnettuja taudinaiheuttajia vastaan tehtävien diagnostisten immunomääritysten nopea kehittäminen hätätilanteessa riippuu spesifisten vasta-aineiden oikea-aikaisesta eristämisestä. Ei-immuunivasta-aineita sisältävät faaginäytekirjastot ovat tehokas in vitro -menetelmä monoklonaalisten vasta-aineiden valintaan, ja ne ovat siten ihanteellisia tällaisissa olosuhteissa. Tällaisia kirjastoja voidaan rakentaa erilaisista lähteistä, esim. B-solujen cDNA:sta tai synteettisesti tuotetuista, ja niissä voidaan käyttää erilaisia vasta-aineformaatteja, tyypillisesti scFv- tai Fab-muotoja. Vasta-aineiden lähde ja muoto voivat kuitenkin vaikuttaa tuotettujen vasta-aineiden laatuun ja siten tämän menetelmän tehokkuuteen vasta-aineiden oikea-aikaisessa tuotannossa. Olemme suorittaneet kahden vasta-ainekirjaston, puolisynteettisen scFv-kirjaston ja ihmisestä peräisin olevan Fab-kirjaston, vertailevan seulonnan Bacillus anthracis -bakteerin suojaavaa antigeenitoksiinikomponenttia ja Clostridium botulinum -bakteerin epsilon-toksiinia vastaan. Olemme osoittaneet, että vaikka synteettinen kirjasto tuotti monipuolisen kokoelman spesifisiä scFv-faageja, niissä oli paljon luonnottomia meripihkaisia pysähdyksiä ja glykosylaatiokohtia, jotka rajoittivat niiden muuntamista IgG:ksi, ja myös suuri määrä sellaisia, jotka menettivät spesifisyytensä, kun ne ilmaistiin IgG:nä. Sen sijaan nämä rajoitukset voitettiin käyttämällä luonnollista ihmisen kirjastoa. Molempien kirjastojen vasta-aineita voitiin käyttää sandwich-ELISA-määritysten kehittämiseen samanlaisella herkkyydellä. Koska ihmisestä peräisin olevasta Fab-kirjastosta pystyttiin kuitenkin tuottamaan täyspitkiä IgG:tä helposti ja nopeasti, tämäntyyppisen kirjaston seulonta on suositeltavin menetelmä nopeaan vasta-aineiden tuottamiseen diagnostisten määritysten kehittämistä varten.

**Tulos**

Puoli-synteettisistä scFv- ja ei-immuuni Fab-fage display -kirjastoista valittujen vasta-aineiden tehokkuuden vertailu proteiinikohteita vastaan diagnostisten immunomääritysten nopeaa kehittämistä varten.

**Esimerkki 1.2731**

Kasvava kirjallisuus tarjoaa viitekehyksen lajien maantieteellisten ja ekologisten levinneisyyksien ymmärtämiseksi; muutamissa tämän viitekehyksen sovelluksissa on käsitelty tautien leviämisjärjestelmiä ja niiden maantieteellistä sijaintia. Yleisessä viitekehyksessä keskitytään abioottisten vaatimusten, bioottisten rajoitusten ja lajien leviämiskyvyn välisiin vuorovaikutuksiin, jotka määrittävät levinneisyysalueita. Tautien leviämisjärjestelmillä on keskeisiä eroja muihin biologisiin ilmiöihin verrattuna: lajien väliset vuorovaikutukset ovat erityisen tärkeitä, vuorovaikutukset voivat olla vakaita tai epävakaita, abioottisilla edellytyksillä voi olla suhteellisesti vähemmän merkitystä tautien levinneisyyden määrittelyssä, ja leviämiskyky voi olla varsin vaihteleva. Tavat, joilla nämä erot voivat vaikuttaa tautien leviämisen maantieteeseen, ovat monimutkaisia; havainnollistan niiden vaikutuksia Länsi-Niilin virusta, ruttoa, filoviruksia ja keltakuumetta koskevien esimerkkien avulla.

**Tulos**

Tautien biogeografia: analyysikehys

**Esimerkki 1.2732**

Nämä kirjoittajat osallistuivat yhtä paljon tähän työhön Valkoinen jauhe, saanto 49 %, m. p. >300 o C; 1 H-NMR (DMSO-D 6 ) δ H 6,95 (1H, br, s, H10), 7,49-7,95 (5H, m. H15-H16), 8,58 (2H, s, H2 ja H11), 12,41 (1H, s, H1); 13 C-NMR (DMSO-d 6 ) 121,9 (C15 ). QTOF-MS m/z calcd for C 12 H 9 KN 5 OS M+K + 310.39 löytyi 310.33. 7 Asetamidi-tioguaniinin N-alkyloinnin yleinen menettely 17 ja 20 synteesissä noudatettiin N-alkyloinnin yleistä menettelyä Salvatore et al., 2002 4 . Lyhyesti sanottuna 138,23 mg 4 Å:n molekyyliseulaa (MS) suspendoitiin 3 ml:aan DMF:ää. Seokseen lisättiin cesiumhydroksidimonohydraattia (CsOH.H 2 O) (140 µL) ja sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämmössä. Sekoittamista jatkettiin samalla kun seokseen lisättiin N-(6-merkapto-9H-purin-2-yyli)asetamidia (MH022; 0,5 mmol) 30 minuutin ajan samassa lämpötilassa. Lopuksi seokseen lisättiin syklopentyylibromidia (0,6 mmol) ja sekoittamista jatkettiin samalla kun reaktion etenemistä seurattiin TLC:llä, jossa liuottimena oli CHCl 3 : asetoni (3:1). Kun reaktio oli päättynyt, seos laimennettiin 70 ml:lla vettä ja uutettiin sitten 3 x 70 ml:lla EtO-Ac:ta. Orgaaninen faasi kerättiin, pestiin 3 x 70 ml:lla vettä ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Orgaaninen faasi haihdutettiin tyhjiössä ja puhdistettiin PLC:llä, jolloin tuote saatiin valkoisena jauheena. (15) Valkoinen jauhe; saanto 86 %; m.p. 154-156 o C; ʋ max / cm -1 (KBr) 3211 (NH), 1585 (C=O); 1 H-NMR (DMSO-D 6 ) δ H 1 .73 (4H, m, H12 ja H13), 2,19 (3H, s,H19), 2,26 (4H, m, H11 ja H14), 2,65 (1H. m, H10), 8,03 (1H, s, H2), 12,85 (1H, br, s, H16); δ C 24,0 (MS m/z calcd for C 12 H 16 N 5 OS M+H + 278,35 löytyi 278,13. Valkoinen jauhe, saanto 64 %, m. p. >300 o C; 1 H-NMR (DMSO-D 6 ) δ H 1,09 (3H, t, H17), 1,19 (3H, t, H19), 2,55 (2H, q, H18), 3,29 (2H, q, H16), 8,61 (1H, s, H2), 11,97 (1H, br, s, H1); 13 C-NMR (DMSO-d 6 ) 8.

**Tulos**

Tioguaniinipohjaiset DENV-2 NS2B/NS3-proteaasin estäjät: Virtuaalinen seulonta, synteesi, biologinen arviointi ja molekyylimallinnus.

**Esimerkki 1.2733**

Tarttuvien virustitterien laskeminen on virologien peruslähtökohta ja olennainen kokeellinen lähestymistapa. Klassisia plakkimäärityksiä ei voida käyttää viruksiin, jotka eivät aiheuta merkittäviä sytopatiaa aiheuttavia vaikutuksia, kuten ihmisen koronaviruksen (HCoV) 229E- ja OC43-kannat. Tässä kuvataan vaihtoehtoinen epäsuora immunoperoksidaasimääritys (IPA) näiden virusten havaitsemiseksi ja titraamiseksi. Alttiita soluja inokuloidaan näytteiden logaritmisilla sarjalaimennoksilla 96-kuoppalevyssä. Viruksen kasvun jälkeen viruksen havaitseminen IPA:lla tuottaa infektiivisen virustitterin, joka ilmaistaan "kudosviljelmän infektiivisenä annoksena" (TCID 50 ). Tämä edustaa virusta sisältävän näytteen laimennosta, jossa puolet laboratoriokuoppien sarjasta sisältää replikoituvaa virusta. Tämä tekniikka on luotettava menetelmä HCoV:n titraukseen biologisissa näytteissä (soluissa, kudoksissa tai nesteissä).

**Tulos**

Ihmisen HCoV-229E- ja HCoV-OC43-koronavirusten titraus epäsuoralla immunoperoksidaasimäärityksellä.

**Esimerkki 1.2734**

Ebola-virustautiepidemia (EVD) vuosina 2013-16 aiheutti vakavan riskin maailmanlaajuisesta leviämisestä sen varhaisessa kasvuvaiheessa. Epidemian jälkeistä arviointia matkustusrajoitusten tehokkuudesta ei ole vielä tehty. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan matkustusrajoitusten tehokkuutta tuontiriskin vähentämisessä elokuun puolivälistä syyskuuhun 2014 käyttäen yksinkertaista vaaraan perustuvaa tilastollista mallia. Vaara-aste mallinnettiin käänteisfunktiona tehokkaasta etäisyydestä, joka on erinomainen taudin leviämisen ennustaja ja joka laskettiin lentokuljetusverkosta. Analysoimalla EVD-tapausten tuontipäivää koskevia tietokokonaisuuksia heinäkuun 15. päivästä syyskuun 15. päivään 2014 ja olettamalla, että verkoston rakenne muuttui elokuun 8. päivästä 2014 alkaen matkustusrajoitusten vuoksi, estimoitiin vaaran suuruutta kuvaavia parametreja. Matkustusrajoitusten aiheuttaman absoluuttisen riskin vähenemisen arvioitiin olevan alle 1 % ja suhteellisen riskin vähenemisen noin 20 % kaikissa testatuissa malleissa. Afrikan maiden tehokkuusarviot olivat suurempia kuin muiden Afrikan ulkopuolisten maiden arviot. Matkustusrajoitukset eivät olleet riittävän tehokkaita, jotta voitaisiin odottaa Ebola-virustautien maailmanlaajuisen leviämisen estämistä. On tehokkaampaa valvoa taudin leviämistä paikallisesti epidemian alkuvaiheessa kuin yrittää torjua epidemiaa kansainvälisillä rajoilla. Valmiuksien kehittäminen paikallisen leviämisen hillitsemiseksi sekä koordinoitu ja nopeutettu kansainvälinen yhteistyö ovat olennaisen tärkeitä maailmanlaajuisen leviämisriskin vähentämiseksi.

**Tulos**

Ebola-virustartunnan maahantuonnin riski on vähentynyt vuoden 2014 matkustusrajoitusten vuoksi: Takautuva epidemiologinen mallintamistutkimus.

**Esimerkki 1.2735**

Taustaa. Nipah-virus (NiV) aiheuttaa ihmisillä vakavia hengitystie- ja neurologisia sairauksia, jotka johtavat korkeisiin kuolemantapauksiin. Nipah-virus voi tarttua ihmisten välisissä kontakteissa, mikä aiheuttaa suuren epidemioiden puhkeamisen riskin. Laajasti sovellettavaa lähestymistapaa ihmisten NiV-epidemioiden torjumiseksi kenttäolosuhteissa ei kuitenkaan ole. Menetelmät. Kehitimme uusia antiviraalisia lipopeptidejä ja analysoimme in vitro fuusion estoa, jotta löytäisimme optimaalisen ehdokkaan NiV-infektion ennaltaehkäisyyn alemmissa hengitysteissä, ja arvioimme antiviraalista tehokkuutta kahdessa eri eläinmallissa. Tulokset. Osoitamme, että tappava NiV-infektio voidaan estää hengitysteitse annettavilla lipopeptideillä sekä hamstereilla että kädellisillä. Kohdistamalla NiV-profylaksiassa käytettävien peptidien retentio hengitysteihin vältämme sen systeemisen annostelun henkilöille, jotka tarvitsevat vain ennaltaehkäisyä, ja siten lisäämme hoidon turvallisuutta ja parannamme toimenpiteen hyödyllisyyttä. Päätelmät. Kokeet tarjoavat konseptitodisteen antifuusion estävien lipopeptidien käytöstä tappavan NiV:n profylaksiassa. Nämä tulokset edistävät tavoitetta kehittää rationaalisesti voimakkaita lipopeptidi-inhibiittoreita, joilla on toivottavat farmakokineettiset ja biodistribuutio-ominaisuudet ja turvallinen tehokas toimitusmenetelmä NiV:n ja muiden patogeenisten virusten torjumiseksi.

**Tulos**

Fuusion estävät lipopeptidit, jotka on kehitetty Nipah-viruksen ennaltaehkäisyä varten kädellisillä eläimillä

**Esimerkki 1.2736**

Taustaa: Tämä on tärkeää erityisesti alueilla, joilla kuolleisuus on korkea, jotta voidaan antaa tietoa tapausten hoitoa koskevista ohjeista ja ennaltaehkäisystrategioiden, kuten bakteerikonjugaattirokotteiden, mahdollisuuksista. Veriviljelytulos on alhainen, mutta keuhkoaspiraattiviljelystä saadaan parempi diagnostinen tulos. Tarkoituksenamme oli selvittää, voitaisiinko diagnostista saantoa lisätä entisestään osoittamalla bakteerit (Streptococcus pneumoniae ja Haemophilus influenzae b) ja virukset polymeraasiketjureaktiolla (PCR) keuhkoaspiraattinesteestä. Menetelmät: Yhteensä 95 lapselle, joilla oli radiologisesti todettu fokaalinen, lobaarinen tai segmentaalinen konsolidaatio, tehtiin keuhkoaspiraatti, joka lähetettiin bakteeriviljelyyn ja PCR-menetelmään bakteerien, virusten ja Pneumocystis jirovecii -bakteerin osoittamiseksi. Lapsille, joilla oli pneumokokki-etiologia, laskettiin pneumokokin bakteerikuormitus verestä ja keuhkoaspiraatista. Tulokset: Veriviljelyssä todettiin bakteeripatogeeni vain 8 potilaalla (8 %). Kun keuhkojen aspiraattinäytteiden PCR-tekniikkaa lisättiin, aiheuttavat taudinaiheuttajat (bakteeri, virus, pneumokystis) tunnistettiin yksinään tai samanaikaisina infektioina 59 lapsella (62 %). Yleisin bakteeri oli S. pneumoniae (41 %), jota seurasi H. influenzae b (6 %), ja yleisin virus oli adenovirus (16 %), jota seurasi ihmisen bocavirus (HBoV) (4 %), joko yksinään tai samanaikaisena infektiona. Valitussa afrikkalaislasten ryhmässä keuhkoaspiraatin PCR parantaa merkittävästi diagnostista tulosta. Tutkimuksemme vahvistaa S.pneumoniaen ja virusten merkittävän roolin lasten keuhkokuumeen etiologiassa Afrikassa.

**Tulos**

PCR parantaa keuhkojen aspiraation diagnostista tuottoa malawilaisilla lapsilla, joilla on radiologisesti vahvistettu keuhkokuume.

**Esimerkki 1.2737**

Koronavirukset ja arterivirukset, jotka kuuluvat järjestykseen Nidovirales, ovat positiivisen säikeen RNA-viruksia, jotka koodaavat suuria replikaasipolyproteiineja, joita virusproteaasit prosessoivat tuottamaan muita kuin rakenneproteiineja, jotka välittävät viruksen RNA-synteesiä. Viruksen papaiinin kaltaiset proteaasit (PLP) ovat kriittisiä replikaasin aminoterminaalisen pään prosessoinnissa, ja ne ovat houkuttelevia kohteita viruslääkkeille. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) papaiinin kaltaisen proteaasin analyysin myötä huomattiin näiden entsyymien monitoiminen luonne. Rakenteelliset ja entsymaattiset tutkimukset paljastivat, että SARS-CoV:n PLpro voi toimia sekä proteaasina, joka pilkkoo peptidisidoksia, että deubikitinoivana (DUB) entsyyminä, joka pilkkoo polyubikitiiniketjuissa esiintyviä isopeptidisidoksia. Lisäksi viruksen DUB:t voivat myös poistaa konjugoitujen ubikitiinin kaltaisten molekyylien, kuten interferonin stimuloiman geenin 15 (ISG15), suojavaikutuksen. Näiden tutkimusten laajentaminen muihin koronaviruksiin ja arteriviruksiin johti siihen, että virusten proteaasi/DUB-aktiivisuus on konservoitunut monissa perheenjäsenissä. Yliekspressiotutkimukset osoittivat, että viruksen proteaasi/DUB-aktiivisuus voi moduloida tai estää synnynnäisen immuunivasteen reitin aktivoitumisen. Tärkeää on, että on tunnistettu mutaatioita, jotka muuttavat DUB-aktiivisuutta mutta eivät viruksen proteaasiaktiivisuutta, ja DUB-mutaatioita ilmentävät arterivirukset stimuloivat korkeampia akuuttien tulehdussytokiinien tasoja infektion jälkeen. Nidovirusten PLP/DUB:ien monitoimisen luonteen ymmärtäminen voi helpottaa rokotteiden kehittämistä. Tässä tarkastelemme tutkimuksia, joissa kuvataan PLP:iden entsymaattista toimintaa ja niiden roolia viruksen patogeneesissä.

**Tulos**

Nidoviruksen papaiinin kaltaiset proteaasit: monikäyttöiset entsyymit, joilla on proteaasi-, deubikitinointi- ja deISGylating-aktiviteetteja.

**Esimerkki 1.2738**

Turkin Ankarassa vastasyntyneiden teho-osastolle otettiin 19 päivän ikäinen tyttövauva. Raskaus oli sujunut normaalisti ja synnytys oli tapahtunut emättimellisesti 39 viikon iässä, ja hänellä alkoi olla ylähengitystieinfektion oireita 15 päivän iässä. Sairaus paheni äkillisesti 3 päivää myöhemmin, ja hänen sairaalahoitoon tulonsa taustalla oli yskää, syanoosia, apneajaksoja ja etenevä hengitysvajaus. Äiti, joka oli lapsena saanut DPT-rokotuksen (kurkkumätä, hinkuyskä ja jäykkäkouristus), ilmoitti lievästä yskästä, joka oli alkanut 2 viikkoa ennen synnytystä. Saapumisen yhteydessä lapsella oli apneakohtauksia, joihin liittyi syanoosi, ja hänen O 2 -saturaationsa laski 36 %:iin yskäkouristuksen aikana. Alkuvaiheen valkosolujen määrä oli 27 200/µl, jossa oli 60 % lymfosyyttejä, eikä rintakehän röntgenkuvassa havaittu infiltraatteja. Ampisilliinista ja gentamysiinistä huolimatta hänen tilansa heikkeni entisestään, ja endotrakeaalinen intubaatio oli tarpeen, mutta se lopetettiin toisena vastaanottopäivänä. Nenänielun huuhteluvedet testattiin PCR:llä, ja ne olivat negatiivisia hengitystieinfektioviruksen, influenssa A:n ja B:n, adenoviruksen, parainfluenssaviruksen ja koronaviruksen suhteen. Imeväisen oireyhtymän ja lymfosytoosin perusteella hänelle lisättiin erytromysiinihoito 4. päivänä. Ennen erytromysiinihoidon aloittamista otetut nenänielun aspiraatit olivat positiivisia hinkuyskän suhteen PCR:n ja BordetÀGengou-agarilla tehdyn viljelytutkimuksen perusteella. Lapsen seerumin vasta-aineita hinkuyskätoksiinia vastaan ei voitu osoittaa. Lapsi parani hitaasti, ja paroksysmaalinen yskä väheni, ja hänet kotiutettiin sairaalasta 10. päivänä. Äiti oli ainoa kontaktihenkilö, joka ilmoitti yskästä, ja hän oli ainoa kontaktihenkilö, jonka hinkuyskän seropositiivinen tulos oli negatiivinen, vaikka hänen viljelynäytteensä oli negatiivinen. Kehittyvät tartuntataudit.

**Tulos**

Pertussis TAPAUSESITYS 1

**Esimerkki 1.2739**

Taustaa - grafiikkaa käytetään yhä useammin tartuntatautien (esim. influenssa, Zika, Ebola) leviämisen kuvaamiseen. Ei kuitenkaan tiedetä, miten grafiikan käyttö vaikuttaa väestölle suunnattuun asianmukaiseen tiedottamiseen. Tavoite: Tutkitaan, vaikuttavatko kolme tapaa esittää tietoja visuaalisesti (lämpökartta, pistekartta tai kuvallinen trendiviiva), jotka kaikki kuvaavat samaa tietoa hypoteettisen influenssatapauksen leviämisestä, rokotushalukkuuteen, riskinäkemykseen ja tietämykseen. Suunnittelu: Tutkimus, jossa osallistujat satunnaistettiin saamaan simuloitu uutisartikkeli, johon liitettiin yksi kolmesta grafiikasta, jotka kertoivat influenssan esiintyvyydestä ja influenssakuolemien määrästä. Osallistujat - 16 510 aikuista 11 maassa, jotka valittiin ositetun satunnaisotannan avulla iän ja sukupuolen perusteella Mittaukset - Artikkelin lukemisen ja esitetyn grafiikan katsomisen jälkeen osallistujat täyttivät kyselyn, jossa mitattiin kiinnostusta rokotuksiin, koettua tautiriskiä, saatuja tietoja, kiinnostusta lisätietoon taudista ja grafiikan havaitsemista. Tulokset - Lämpökarttoja ja picto-trendiviivoja arvioitiin myönteisemmin kuin pistekarttoja. Lämpökartat olivat tehokkaampia kuin picto-trendiviivat, eivätkä ne eronneet pistekartoista lisäämällä kiinnostusta rokotuksiin, koettua tautiriskiä ja kiinnostusta tautia koskevaan lisätietoon. Lämpökartat ja picto-trendiviivat onnistuivat paremmin tiedon välittämisessä kuin pistekartat. Kaiken kaikkiaan lämpökartat olivat ainoa grafiikka, joka oli parempi kaikissa tuloksissa. Johtopäätös - Lämpökartat ovat käyttökelpoinen vaihtoehto kiinnostuksen ja huolen herättämiseksi tartuntatauteja kohtaan.

**Tulos**

Tartuntatautien esiintyvyydestä tiedottaminen grafiikan avulla: tuloksia kansainvälisestä tutkimuksesta.

**Esimerkki 1.2740**

AVAINSANAT Coxin suhteellinen vaaramalli; hammaslääkäri; kuolleisuus; standardoidut kuolleisuussuhteet (SMR) Tausta/Tarkoitus: Kirjallisuudessa on kiistaa siitä, kärsivätkö hammaslääkärit, jotka altistuvat useille ammatillisille altisteille, ennenaikaisesta kuolleisuudesta. Kohorttikuolleisuustutkimus tehtiin eloonjäämistulosten arvioimiseksi ja sen määrittämiseksi, johtaako mahdollinen altistuminen haitallisille aineille ennenaikaiseen kuolleisuuteen hammaslääkäreiden keskuudessa. Menetelmät: Laskimme Life Table Analysis System -järjestelmän avulla standardoidut kuolleisuussuhteet (SMR) 11 700 hammaslääkärin kohortille, joka kuului Taiwanin hammaslääkäriliittoon. Näitä hammaslääkäreitä seurattiin vuosina 1985e2009. Vertailuluvut johdettiin syy-, sukupuoli- ja ikäkohtaisista kuolleisuusluvuista Taiwanin väestöstä ja 18 664 taiwanilaisesta sisätautilääkäristä, joiden katsottiin olevan sosioekonomisesti lähempänä hammaslääkäreitä. Kuolleisuuteen liittyvien useiden riskitekijöiden määrittämiseksi muodostettiin myös Coxin suhteellinen vaaramalli. Tulokset: Taiwanin hammaslääkäreiden kuolleisuus oli jatkuvasti pienempi kuin väestöllä yleensä. Hammaslääkäreillä havaittiin kuitenkin sisätautilääkäreihin verrattuna merkittävää ja ylimääräistä kuolleisuutta kokonaiskuolleisuuden (SMR Z 1,13; 95 prosentin luottamusväli [CI] Z 1,00 e1,26), hukkumisen (SMR Z 6,62; 95 prosentin CI Z 2,15 e15,45) ja sydänsairauksien (SMR Z 1,66; 95 prosentin CI Z 1,22e2,21) osalta. Kun muut riskitekijät oli korjattu, Cox-malli osoitti hammaslääkäreiden kohonneen vaarasuhteen 1,17 (95 % CI Z 1,01e1,37). Päätelmät: Taiwanilaisilla hammaslääkäreillä oli merkittävästi kohonnut SMR yleisten syiden, hukkumisen ja sydänsairauksien osalta. Näiden suuntausten vähentämiseksi olisi noudatettava huolellista varovaisuutta. Tulevia tutkimuksia tarvitaan myös niiden mekanismien syvälliseksi tutkimiseksi, jotka koskevat sitä, miten ammatillinen stressi ja altistuminen vaikuttavat taiwanilaisten hammaslääkäreiden kohonneeseen kuolleisuusriskiin.

**Tulos**

Hammaslääkäreiden kuolleisuus Taiwanissa, 1985e2009

**Esimerkki 1.2741**

Mikrosirut ovat alusta, jolla on laaja potentiaali bioturvallisuuden alalla. Miniatyrisoinnin avulla saavutettavan suuren läpimenotehon ansiosta mikrosarjat ovat nopeuttaneet reagointikykyä epidemian tai kriisin yhteydessä. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on sovellettu mikrosiruja tutkimusvälineenä vaarallisten taudinaiheuttajien etiologian ja patogeenisuuden ymmärtämisessä sekä rokotteiden kehittämisessä. Alun perin pääpaino oli DNA-mikrosarjoissa, mutta nykyään valikoimaan kuuluvat myös proteiini-, vasta-aine- ja hiilihydraattimikrosarjat, ja tutkimusryhmät ovat hyödyntäneet tätä monimuotoisuutta laajentaakseen mikrosarjasovelluksia entisestään biopuolustuksen alalla. Tässä keskustelemme kasvavien mikrosirujen vaikutuksesta ja panoksesta ja korostamme käsitteitä, jotka voivat muokata biotorjuntatutkimuksen tulevaisuutta. 0167-7799/$ -see front matter ß

**Tulos**

Mikrosirujen sovellukset taudinaiheuttajien havaitsemisessa ja biopuolustuksessa

**Esimerkki 1.2742**

Kotieläimistä ja luonnonvaraisista eläimistä peräisin olevat uudet tartuntataudit ovat vakava uhka ihmisten terveydelle maailmanlaajuisesti, kuten korkeapatogeeniseen influenssaan, SARSiin, Ebolaan ja MERSiin liittyvät jatkuvat taudinpurkaukset osoittavat. Pandemioiden ja bioterrorismin uhka on jatkuvasti läsnä ja kasvaa, mutta kykyämme torjua niitä rajoittaa saatavilla olevien rokotteiden, terapeuttisten lääkkeiden ja nopean diagnostiikan puute. CSIRO Australian Animal Health Laboratorion kaltaisten korkean biosuojan tilojen käyttö on avainasemassa näiden vaarallisten taudinaiheuttajien tutkimisessa ja helpottaa vastatoimien kehittämistä. MERS:n kaltaisten tautien torjumiseksi meidän on omaksuttava kokonaisvaltainen lähestymistapa, johon kuuluu infektion varhaisten biomarkkereiden, hoitovaihtoehtojen (rokotteet, viruslääkkeet ja vasta-aineterapiat) ja asianmukaisten eläinmallien kehittäminen, jotta voidaan testata hoitokandidaattien turvallisuutta ja tehokkuutta.

**Tulos**

Yleiskatsaus CSIRO:n Australian eläinten terveyslaboratorioon

**Esimerkki 1.2743**

Koronavirukset (CoV:t) ovat ryhmä kuorellisia, yksisäikeisiä positiivisia genomisia RNA-viruksia, ja joidenkin niistä tiedetään aiheuttavan ihmisille vakavia hengitystiesairauksia, kuten vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS), Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) ja meneillään oleva koronavirustauti-19 (COVID-19). Virusinfektiossa yksi keskeinen tekijä on viruksen pääsy isäntäsoluihin. Kahden viime vuosikymmenen aikana on alettu ymmärtää yhä paremmin endosyyttisen reitin ja autofagiaprosessin merkitystä viruksen pääsyssä ja replikaatiossa. Tämän seurauksena endosyyttisestä reitistä, endosomi ja lysosomi mukaan luettuina, on tullut tärkeitä kohteita terapeuttisten strategioiden kehittämiseksi CoV:ien aiheuttamien sairauksien torjumiseksi. Tässä minikatsauksessa keskitytään endosyyttisen reitin ja autofagiaprosessin merkitykseen useiden patogeenisten CoV:ien, kuten SARS-CoV:n, MERS-CoV:n ja uuden CoV:n, joka on nimetty vakavaksi akuutiksi hengitystieoireyhtymäkoronavirukseksi 2 (SARS-CoV-2), virusinfektiossa ja keskustellaan terapeuttisten aineiden kehittämisestä kohdistamalla ne näihin prosesseihin. Tällainen tieto antaa tärkeitä vihjeitä SARS-CoV-2-infektion meneillään olevan epidemian hallitsemiseksi ja COVID-19:n hoitamiseksi.

**Tulos**

Endosyyttisen reitin ja autofagian prosessin kohdistaminen COVID-19:n uutena hoitostrategiana.

**Esimerkki 1.2744**

Vuoden 2010 lopusta lähtien Kiinassa puhjennut sikojen epidemiallinen ripuli on johtanut miljoonien imettävien porsaiden kuolemaan. Taudin puhkeamisen pääsyy ei ole ollut tiedossa. Tässä tutkimuksessa näistä muunnoksista monistetut osittaiset piikki- (S), ORF3- ja membraanigeenit (M) sekvensoitiin ja analysoitiin. Tulokset osoittivat, että variantit voitiin ryhmitellä yhdestä kolmeen alaryhmään ja että S-geenit olivat vaihtelevia, kun taas M-geenit olivat suhteellisen konservoituneita. Rokotekantaan CV777 verrattuna sekvenssikohdistusanalyysit osoittivat lisäksi, että uusien eristettyjen kantojen S-geenit sisälsivät useita mutaatioita aa-tasolla. On mahdollista, että nämä mutaatiot ovat muuttaneet S-proteiinin hydrofobisuutta ja vaikuttaneet viruksen antigeenisyyteen ja virulenssiin. Mielenkiintoista oli, että ORF3:een perustuvat homologia-analyysit osoittivat, että isolaateilla oli ehjä avautuva lukukehys (ORF), joka erosi heikennetystä DR13-kannasta. Yhteenvetona voidaan todeta, että laajalle levinneillä PED-viruksen (PEDV) isolaateilla oli virulentteja ominaisuuksia. Lisäksi geenien, erityisesti S-geenien, suuri vaihtelu saattaa selittää taudin heikon immuniteetin ja nopean leviämisen.

**Tulos**

Nykyisten kiinalaisten sikojen epidemiallisen ripulin viruskantojen geneettinen vaihtelevuus ja fylogeneesi piikki-, ORF3- ja membraanigeenien perusteella.

**Esimerkki 1.2745**

Useiden viruspatogeenien tutkimuksia on haitannut se, että niiden lisääntymiseen ja monistamiseen ei ole ollut sopivia in vitro -järjestelmiä. Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV), arterivirus, jolla on yksijuosteinen positiivisen sensorisen RNA:n genomi (∼15 kb), käytettiin malliviruksena, ja sen genominen cDNA rekombinoitiin bakulovirukseen. Tutkimme, voidaanko infektiivisiä viruspartikkeleita tuottaa ilmentämällä täysipituista kloonattua genomia modifioidusta bakulovirusvektorista. Rekombinanttibaculovirusta, AcAPRRS:ää, käytettiin sf9-solujen infektoimiseen. Immunofluoresenssimääritys osoitti PRRSV:n ei-rakenteellisen proteiinin (nsp) 2 ja nukleokapsidiproteiinin (N) läsnäolon, ja elektronimikroskopia paljasti PRRSV-partikkeleita viljelysnesteessä. Tarttuvia PRRSV-partikkeleita tuotettiin myös herkissä MARC-145-soluissa, jotka oli inokuloitu AcAPRRS:llä, ja tuotetun PRRSV:n kasvuominaisuudet olivat samankaltaiset kuin PRRSV-alkuperäkannan. Tarttuvia PRRSV-partikkeleita syntyi myös AcAPRRS:n transduktion jälkeen BHK-21-soluissa ja Vero-soluissa, jotka eivät ole herkkiä PRRSV:lle. BHK-21- ja Vero-soluista saadut PRRSV-titterit olivat jopa 10 4,05 TCID 50 /ml. Nämä havainnot avaavat uuden reitin viruksen levittämiseen in vitro, ja niistä on hyötyä rokotteiden kehittämisessä.

**Tulos**

Kloonatun sian arteriviruksen Baculovirus-ekspressio tuottaa infektiivisiä hiukkasia sekä hyönteis- että nisäkässoluissa.

**Esimerkki 1.2746**

Taustaa: Kliiniset välineet eivät ole riittävän spesifisiä, eikä infektion poissulkemiseksi epäillyiltä potilailta ole saatavilla vuodeosastolla tehtävää testiä, jolla infektio voitaisiin sulkea pois. Hengitys sisältää satoja tai tuhansia haihtuvia orgaanisia yhdisteitä, jotka ovat peräisin isännän ja mikrobien aineenvaihdunnasta sekä ympäristöstä. Tässä tutkimuksessa pyritään hengityksen VOC-analyysin avulla kehittämään malli, jolla voidaan erottaa toisistaan potilaat, joilla on positiivinen ja negatiivinen viljelmä, erittäin herkästi. Menetelmät/suunnittelu: Molecular Analysis of Exhaled Breath as Diagnostic Test for Ventilator-Associated Pneumonia (BreathDx) -tutkimus on monikeskustutkimus. Hengitys- ja keuhkohuuhtelunäytteet kerätään 100:lta ja 53:lta intuboidulta ja ventiloidulta potilaalta, joilla epäillään VAP:tä. Hengitys analysoidaan TD-GC-MS:llä (Thermal Desorption-Gas Chromatography-Mass Spectrometry). Ensisijainen päätetapahtuma on ristiinvalidoidun ennusteen tarkkuus positiivisten hengitystieviljelysten osalta potilailla, joilla epäillään VAP:tä, ja vähintään 99 prosentin herkkyys (korkea negatiivinen ennustearvo). Keskustelu: Tietojemme mukaan BreathDx on ensimmäinen tutkimus, jossa tutkitaan, voidaanko hengityksen molekyylianalyysin avulla luokitella 99 prosentin herkkyydellä VAP-epäilypotilaat, joilla on ja joilla ei ole positiivisia mikrobiologisia viljelyjä. Tutkimuksen rekisteröinti: UKCRN-tunnistenumero 19086, rekisteröity toukokuussa 2015; sekä rekisteröinti osoitteessa www.trialregister.nl lyhenteellä "BreathDx" tutkimustunnisteella NTR 6114 (takautuvasti rekisteröity 28. lokakuuta 2016).

**Tulos**

BreathDx - uloshengityksen molekyylianalyysi hengityskoneen aiheuttaman keuhkokuumeen diagnostisena testinä: eurooppalaisen monikeskustutkimuksen protokolla.

**Esimerkki 1.2747**

Metagenomiikan avulla tunnistettiin virussekvenssejä 13 hevosen plasmasta ja CSF:stä (cerobrospinaalineste), joilla oli selittämättömiä neurologisia oireita, sekä 14 hevosen plasmasta ja hengitystietupoista, joilla oli selittämättömiä hengitystieoireita. Neurologisten tapausten plasmasta löydettiin hevosen hepacivirus ja kaksi kopiparvovirusta (hevosen parvovirus-CSF ja uusi parvovirus). Hengitystieoireista kärsivien hevosten plasmassa todettiin samat kaksi copiparvovirusta sekä hevosen pegivirus D, ja hengitystiepyyhkäisynäytteissä todettiin hevosen herpesvirus 2 ja 5. Geneettisten etäisyyksien perusteella uusi kopiparvivirus voidaan luokitella uuteen parvoviruslajiin, jonka nimesimme Eqcopivirus. Nämä näytteet sekä 41 muuta terveiden hevosten plasmanäytettä testattiin reaaliaikaisella PCR:llä useiden hevoseläinten parvovirusten ja hepacivirusten varalta. Yli puolet testatuista näytteistä oli positiivisia yhdelle tai kolmelle virukselle, ja eqcopivirus-DNA:ta havaittiin 20,5 prosentissa, hevosen hepaciviruksen RNA:ta ja hevosen parvovirus-H:n DNA:ta kummassakin 16 prosentissa ja hevosen parvovirus-CSF:n DNA:ta 12 prosentissa hevosista. Verrattaessa virusten esiintyvyyttä plasmassa mikään kolmesta nyt geneettisesti karakterisoidusta hevosten parvoviruksesta (kaikki copiparvovirus-sukuun kuuluvia) ei ollut merkittävästi yhteydessä neurologisiin ja hengitystieoireisiin tässä rajoitetussa näytteenotossa.

**Tulos**

Neurologisia ja hengityselinsairauksia sairastavien hevosten virukset

**Esimerkki 1.2748**

Taustaa: IFN-γ:n, IL-17:n ja neutrofiilien välinen vuorovaikutus keskushermoston tulehdussairauden aikana on monimutkainen, koska ristiinsäätelytekijät vaikuttavat sekä positiiviseen että negatiiviseen palautekiertoon. Nämä vuorovaikutussuhteet ovat haitanneet kykyä erottaa neutrofiilien, Th1- ja Th17-soluista peräisin olevien efektorimolekyylien ja sekundaaristen välittäjäaineiden suhteelliset osuudet kudosvaurioihin ja sairastavuuteen. Menetelmät: Gliatrooppisen hiiren koronaviruksen aiheuttamaa aivotulehdusta käytettiin mallina, jolla arvioitiin neutrofiilien, IFN-γ:n ja IL-17:n suoraa vaikutusta viruksen aiheuttamaan kuolleisuuteen. Keskushermoston tulehdusolosuhteita manipuloitiin valikoivasti siirtämällä viruksen aiheuttamia villityyppisiä (WT) tai IFN-γ-puutteellisia (GKO) CD4+T-muistisoluja adoptiosiirrolla infektoituneisiin SCID-hiiriin, minkä lisäksi käytettiin vasta-ainevälitteistä neutrofiilien vähentämistä ja sytokiinien salpaamista. Tulokset: GKO-muisti-CD4+T-solujen siirto infektoituneisiin SCID-hiiriin aiheutti nopean kuolleisuuden verrattuna WT-muisti-CD4+T-solujen vastaanottajiin, vaikka viruksen hallinta ja demyelinaatio olivat samanlaiset. Toisin kuin WT-CD4+T-solujen vastaanottajilla, GKO-CD4+T-solujen vastaanottajien laaja neutrofiilien infiltraatio ja IL-17:n ilmentyminen keskushermostossa tarjosi mallin, jonka avulla voitiin suoraan arvioida niiden osuutta tai osuuksia tautiin. IFN-γ:n suhteen köyhdytettyjen WT-CD4+T-solujen vastaanottajat eivät ilmentäneet IL-17:ää ja säästyivät kuolleisuudelta, vaikka keskushermostoon tunkeutui runsaasti neutrofiilejä, mikä osoittaa, että kuolleisuus ei johdu keskushermoston neutrofiilien liiallisesta kertymisestä. Sitä vastoin IL-17:n vähentäminen pelasti GKO CD4 + T-solujen vastaanottajat nopealta kuolleisuudelta vähentämättä neutrofiilejä tai vähentämättä GM-CSF:ää, joka liittyy patogeenisiin Th17-soluihin keskushermoston autoimmuunimalleissa. Lisäksi WT- ja GKO-CD4+-T-solujen samanaikainen siirto pidensi eloonjäämistä IFN-γ-riippuvaisella tavalla, vaikka IL-17-transkriptio ei vähentynyt. Päätelmät: Nämä tiedot osoittavat, että IL-17 välittää haitallisia kliinisiä seurauksia IFN-γ-puutteellisessa ympäristössä riippumatta laajasta neutrofiilien kertymisestä tai GM-CSF:n noususta. Tulokset viittaavat myös siihen, että IFN-γ kumoaa haitalliset IL-17-vaikuttajavasteet transkriptionaalisen säätelyn jälkeisellä mekanismilla.

**Tulos**

IFN-γ suojaa tappavalta IL-17-välitteiseltä virusperäiseltä enkefalomyeliitiltä neutrofiileistä riippumatta

**Esimerkki 1.2749**

Virusten maantieteellistä levinneisyyttä on usein tulkittu niiden geneettisen historian perusteella, sillä se on keskeinen tekijä endeemisten ja epidemioiden dynamiikassa. Valitettavasti virusten historiallisten leviämis- tai siirtymismallien päättely on rajoittunut pääasiassa mallittomiin heuristisiin lähestymistapoihin, jotka antavat vain vähän tietoa alueellisen dynamiikan ajallisista puitteista. Evoluution todennäköisyysmallien käyttöönotto tarjoaa kuitenkin ainutlaatuisia mahdollisuuksia osallistua tähän tilastolliseen pyrkimykseen. Tässä esitellään bayesiläinen kehys fylogeografisen historian päättelyä, visualisointia ja hypoteesien testausta varten. Toteuttamalla hahmokartoitus Bayes-ohjelmistoon, joka ottaa näytteitä ajallisesti skaalatuista fylogenioista, mahdollistamme ajoitettujen virusten leviämismallien rekonstruoinnin samalla kun otamme huomioon fylogeneettisen epävarmuuden. Tavallista Markov-mallin päättelyä laajennetaan stokastisella hakumuuttujien valintamenettelyllä, jolla tunnistetaan leviämisprosessin yksinkertaisimmat kuvaukset. Lisäksi ehdotamme prioreja, jotka voivat sisällyttää maantieteelliset otantajakaumat tai luonnehtia vaihtoehtoisia hypoteeseja spatiaalisesta dynamiikasta. Paikallisen ja ajallisen informaation visualisoimiseksi tiivistämme johtopäätökset käyttämällä virtuaalista maapallo-ohjelmistoa. Kuvaamme, miten bayesiläinen fylogeografia vertautuu aiempaan parsimonia-analyysiin tutkittaessa influenssa A H5N1:n alkuperää ja H5N1:n epidemiologista yhteyttä näytteenottopaikkakuntien välillä. Länsi-Afrikan koirapopulaatioiden raivotaudin analyysi paljastaa, miten viruksen diffuusio voi mahdollistaa endeemisen levinneisyyden ylläpitämisen jatkuvien epidemiakierrosten avulla. Näiden analyysien perusteella voimme päätellä, että fylogeografinen kehyksemme on tärkeä apu molekyyliepidemiologiassa, ja se voidaan helposti yleistää biogeografian päättelyyn monien organismien geneettisistä tiedoista.

**Tulos**

Bayesilainen fylogeografia löytää juurensa

**Esimerkki 1.2750**

Saadaksemme käsityksen virusten aerosolisoitumismahdollisuuksista jätevesijärjestelmissä tutkimme MS2- ja Phi6-bakteriofagien jakautumista synteettisessä lietteessä ja jätevedenpuhdistamosta peräisin olevassa anaerobisesti mädätetyssä lietteessä. Arvioimme jakautumista nesteen, kiintoaineen ja materiaalipintojen, kuten posliinin, betonin, polyvinyylikloridin (PVC) ja polypropeenin, välillä. Kaikissa tapauksissa vähintään 94 % virioneista jakautui nestejakeeseen. Todellisessa lietteessä enintään 0,8 % virioneista jakautui kiintoaineeseen ja enintään 6 % materiaalin pintaan. Sekä MS2 että Phi6 jakautuivat enemmän betonin ja polypropeenin kuin posliinin tai PVC:n pinnalle. Jätevedessä olevien virusten jakautuminen nesteen, biojäteaineen ja materiaalin pinnan välillä ei näytä vähentävän virusten aerosolisoitumismahdollisuuksia, koska suurin osa viruksista jää nestefaasiin. Tämä on avoin artikkeli, joka on julkaistu ACS AuthorChoice -lisenssillä, joka sallii artikkelin tai sen mukautusten kopioinnin ja uudelleenjakelun ei-kaupallisiin tarkoituksiin. Kuva 4 . QPCR:llä määritetty ja PFU-ekvivalentteina millilitrassa ilmoitettu Phi6-bakteriofagin pitoisuus anaerobisesti mädätetyssä lietteessä, joka on laimennettu 5-kertaisesti vedellä kussakin kolmesta vaiheesta: 46 ml nestettä, 4 ml kostutettua kiintoainetta ja 1 ml materiaalin pintauutetta posliinin, betonin, PVC:n ja polypropeenin osalta. Kukin piste edustaa yhtä kokeellista toistoa, ja betonin kiintoaineen osalta on kolme lähes päällekkäistä pistettä.

**Tulos**

Virusten jakautuminen jätevesijärjestelmissä ja niiden mahdollinen aerosolisoituminen

**Esimerkki 1.2751**

Teoriassa flunssan ehkäisemiseen on useita keinoja: karanteeni, immunisointi (tai rokottaminen), tartunnan saaneiden henkilöiden varhainen hoito tai fyysiset esteet tartunnan vähentämiseksi. Kaikki nämä menetelmät voidaan hylätä, kun otetaan huomioon flunssan epidemiologia, viimeistä lukuun ottamatta. Fyysisten esteiden (joita ovat muun muassa naamarit aerosolien leviämisen vähentämiseksi, käsienpesu sekä käsineet ja kaavut) tehokkuudesta on saatu näyttöä useista empiirisistä tutkimuksista. Näiden tutkimusten harhan mahdollisuus on vaihteleva, mutta voimme kuitenkin päätellä, että kaikilla näillä estemenetelmillä on merkittävä potentiaali flunssan leviämisen estämisessä, vaikka jotkut menetelmät eivät tällä hetkellä olekaan hyväksyttäviä yhteisössä.

**Tulos**

Flunssa 211 Toimenpiteet flunssan tarttumisen estämiseksi

**Esimerkki 1.2752**

Taustaa: Krooninen munuaissairaus (CKD) on kissoilla tyypillisesti ei-immuunivälitteistä, ja immuunikompleksista glomerulonefriittiä (ICGN) on kuvattu niukasti. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luonnehtia ICGN:ää valo- ja elektronimikroskoopilla ja tunnistaa yhteydet kliinis-patologisiin löydöksiin. Lisäksi vertailtiin ICGN:ää ja ei-immuunikompleksista glomerulonefriittiä (ei-ICGN) sairastavia kissoja. Vuosina 2010-2019 tutkittuja munuaisnäytteitä tarkasteltiin, jos sekä valo- että elektronimikroskopia oli tehty. Signaalit, kissan immuunikatoviruksen (FIV) ja leukemiaviruksen (FeLV) status, seerumin kreatiniinipitoisuus, virtsan proteiinin ja kreatiniinin (UPC) suhde, systolinen verenpaine (SBP) ja International Renal Interest Society (IRIS) -vaihe haettiin ja niitä käytettiin vertailuissa. Tulokset: Mukaan otettiin 68 asiakkaan omistamaa kissaa. Kolmekymmentäseitsemällä kissalla (54,4 %) oli ICGN ja 31:llä (45,6 %) ei-ICGN. Kahdeksallatoista (48,6 %) ICGN:ää sairastavalla kissalla oli membraaninen glomerulonefropatia (MGN), 14:llä (37,8 %) membraanipliferatiivinen glomerulonefriitti (MPGN) ja 5:llä (13,5 %) mesangioproliferatiivinen glomerulonefriitti (MeGN). Kliinis-patologiset tiedot eivät liittyneet mihinkään ICGN-tyyppiin. Kissoista, joilla ei ollut ICGN:ää, 11:llä (35,5 %) oli loppuvaiheen CKD, 9:llä (29 %) fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi, 6:lla (19,4 %) globaali ja multifokaalinen mesangioskleroosi, 2:lla (6,5 %) glomerulaarinen atrofia, 2:lla (6,5 %) munuaisten toimintahäiriö ja 1:llä (3,1 %) amyloidoosi. Kahdeksalla (25,8 %) kissalla, joilla ei ollut ICGN:ää, oli krooninen interstitiaalinen nefriitti (CIN) aste 1, 13:lla (41,9 %) aste 2 ja 10:llä (32,3 %) aste 3. Kreatiniini- ja UPC-suhde kasvoivat CIN-asteiden myötä (p = 0,001, p < 0,001). Kissat, joilla oli ICGN, olivat useammin FIV- tai FeLV-tartunnan saaneita (OR:11,4; 95 %CI:1,4-94,4; p = 0,024), niiden UPC-suhde oli korkeampi (OR:6,8; 95 %CI:2,5-18,2; p < 0,001) ja ne olivat nuorempia (OR:0,9; 95 %CI:0,7-1,0; p = 0,042) kuin kissat, joilla oli ei-ICGN. Päätelmät: MGN ja MPGN olivat yleisimmät ICGN:n morfologiset diagnoosit kissoilla. Valitettavasti mikään tutkituista löydöksistä ei erottanut ICGN:n morfologisia diagnooseja. Seerumin kreatiniinipitoisuus ja UPC-suhde olivat suoraan yhteydessä CIN-asteisiin (p = 0,001 ja p < 0,001), mikä vahvistaa aiempaa kirjallisuutta. ICGN:ää havaittiin enemmän kuin ei-ICGN:ää kissoilla, joilla oli retrovirusinfektioita, nuoremmilla kissoilla ja korkeampi UPC-suhde.

**Tulos**

Immuunikompleksinen glomerulonefriitti kissoilla: retrospektiivinen tutkimus, joka perustuu kliinisiin ja patologisiin tietoihin, histopatologiaan ja ultrastruktuurisiin piirteisiin.

**Esimerkki 1.2753**

Tavoite. Esitimme tapauksen lapsesta, jolla oli keskushypoventilaatio-oireyhtymä (CHS), korostaaksemme asioita, jotka on otettava huomioon kaukolentoa suunniteltaessa, ja ongelmia, joita voi ilmetä lennon aikana. Tapaus. Lasten teho-osastolle (PICU) otettiin yöllisellä hengitystukihoidolla oleva lapsi, jolla oli keskeinen hypoventilaatio-oireyhtymä (Ondinen kirous) ja joka matkusti Hongkongiin make-a-wish -matkalle. Hänellä oli diagnosoitu keskeinen hypoventilaatio, ja häntä oli hoidettu hyvin Kanadassa. Pitkän lentomatkan aikana hän sai hengitystieoireita ja desaturaatioita. Lapsi saapui Hongkongiin, ja hänen hengitystieoireensa jatkuivat. Hänet vietiin PICU:lle hoidettavaksi. Lapsi pysyi terveenä, eikä tutkimuksissa löytynyt mitään taudinaiheuttajaa, joka olisi voinut selittää hänen hengitystieinfektionsa. Hän jatkoi toivomusmatkansa jatkamista. Päätelmät. Matkalääketieteen eri kysymyksiä, kuten varusteita, lentoyhtiön järjestelyjä, hengityskonehoitoa lennon aikana, matkavakuutusta ja hengitystieinfektioita, tutkitaan ja niistä keskustellaan. Tämä tapaus osoittaa, että pitkän matkan lentomatkat ovat mahdollisia hengitysvaikeuksista kärsiville lapsille, jos ennakkovalmistelut järjestetään ajoissa.

**Tulos**

Tapausselostus Keskushypoventilaatio: Tapaustutkimus matkalääketieteeseen ja hengitystieinfektioihin liittyvistä kysymyksistä.

**Esimerkki 1.2754**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on SARSiin liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) aiheuttama zoonoositauti, josta tuli vuonna 2002 maailmanlaajuinen terveysongelma. Vaikka alkuperäinen taudinpurkaus saatiin hallintaan klassisilla kansanterveydellisillä toimenpiteillä, on olemassa todellinen vaara, että uusi SARS-CoV voi ilmaantua uudelleen luonnollisesta varastostaan joko alkuperäisessä muodossaan tai virulentimpana tai patogeenisempänä kantana. Tällöin virusta olisi vaikea hallita, koska tehokkaita viruslääkkeitä tai rokotteita ei ole. Kehitimme hyvin tutkittua SARS-CoV-isolaattia HKU-39849 käyttäen rokotevirukseen perustuvan SARS-CoV:n käänteisgeneettisen järjestelmän, joka on sekä kestävä että biosafinen. SARS-CoV:n genomi kloonattiin erillisiin rokotevirusvektoreihin (vSARS-CoV-5prime ja vSARS-CoV-3prime) kahtena cDNA:na, jotka sen jälkeen ligatoitiin, jotta saatiin aikaan genomin pituinen SARS-CoV:n cDNA-malli SARS-CoV:n infektiivisten RNA-transkriptioiden in vitro-transkriptiota varten. RNA-transkriptien transfektio salliviin soluihin johti tarttuvan viruksen (recSARS-CoV) talteenottoon. recSARS-CoV:n tuottamien plakkien karakterisointi osoitti, että ne olivat kooltaan samankokoisia kuin SARS-CoV:n isolaatti HKU-39849, mutta pienempiä kuin SARS-CoV:n isolaatti Frankfurt-1. Replikaatiokinetiikan vertaileva analyysi osoitti, että recSARS-CoV:n replikaatiokinetiikka on samankaltainen kuin SARS-CoV Frankfurt-1:n, vaikka viljelmän supernatanttiin vapautuvan viruksen titterit ovat noin 10 kertaa pienemmät. Käänteistä geneettistä järjestelmää käytettiin lopuksi Renilla-luciferaasia ilmentävän recSARS-CoV-reportteriviruksen tuottamiseen, jotta SARS-CoV:n geeniekspression analysointi ihmisen dendriittisissä soluissa (hDC) olisi helpompaa. Samanaikaisesti Renilla-luciferaasigeeni lisättiin myös ihmisen koronavirus 229E:n (HCoV-229E) genomiin. Tämän lähestymistavan avulla osoitimme, että toisin kuin HCoV-229E, SARS-CoV ei pysty välittämään tehokasta heterologista geeniekspressiota hDC-soluissa.

**Tulos**

SARS-virukseen liittyvän koronaviruksen käänteinen genetiikka käyttämällä rokotevirukseen perustuvaa rekombinaatiota.

**Esimerkki 1.2755**

FP7). Erityistä huomiota kiinnitetään EU:n toimielinten lakisääteiseen rooliin peräkkäisten biotekniikkaohjelmien suunnittelussa ja suuntaamisessa verrattuna epävirallisempaan - mutta visionääriseen - rooliin, joka on ollut keskeisillä henkilöillä ennen lainsäädäntöpäätösten tekemistä. Lisäksi esitellään esimerkkejä menestystarinoista ja biotekniikkaohjelmien roolista yhteiskunnallisten kysymysten ja teollisuuden kilpailukyvyn ratkaisemisessa. Lopuksi kuvataan Horisontti 2020 -puiteohjelmaa, joka on seitsemännen puiteohjelman seuraaja, sekä biotekniikan roolia biotalouden rakentamisessa.

**Tulos**

Kolmekymmentä vuotta eurooppalaisia biotekniikkaohjelmia: biomolekyylitekniikasta biotalouteen.

**Esimerkki 1.2756**

Hengitystievirusinfektiot ovat yhä useammin tunnustettu merkittävän sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy hematologisten kantasolusiirtojen (HCT) vastaanottajilla ja hematologista maligniteettia sairastavilla potilailla. 1,2 Koska molekyylidiagnostiikka on yleistynyt, näiden infektioiden epidemiologiaa ja kliinisten sairauksien kirjoa voidaan luonnehtia paremmin. Influenssaa lukuun ottamatta tällä hetkellä saatavilla olevien viruslääkkeiden teho on rajallinen ja/tai niihin liittyy toksisuuspotentiaalia, mikä korostaa ennaltaehkäisystrategioiden merkitystä. Tässä artikkelissa esitetään katsaus RVI:iden epidemiologiaan, kliinisiin ominaisuuksiin, hoitoon ja ennaltaehkäisyyn HCT:n vastaanottajilla ja HM-potilailla. Ei ilmoituksia. AVAINSANAT Hengitystievirusinfektio Hematopoieettinen kantasolusiirto RSV Influenssa Parainfluenssa Human metapneumovirus Rhinovirus Coronavirus Hengitystievirusinfektioiden sairastuvuus ja niihin liittyvät komplikaatiot ovat suurempia hematopoieettisen kantasolusiirron saaneilla ja hematologista maligniteettia sairastavilla potilailla kuin immunokompetenteilla henkilöillä, ja sairauden vaikeusaste on yhteydessä immunosuppression asteeseen. Molekyylimikrobiologinen testaus on diagnoosin kultainen standardi, jonka avulla voidaan erottaa toisistaan suurelta osin päällekkäiset kliiniset oireyhtymät. Useimpia hengitystieviruksia, lukuun ottamatta influenssaa ja joissakin tapauksissa hengitystieoireyhtymävirusta ja adenovirusta, hoidetaan tukihoidolla. Ennaltaehkäisy on avainasemassa, ja siinä olisi keskityttävä influenssarokotuksiin, sairastuneiden kontaktien välttämiseen ja infektioiden torjunnan periaatteiden noudattamiseen. Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 523-544 a Tutkimukset ovat PCR:n ja perinteisten laboratoriomenetelmien (esim. viljely, suora fluoresoiva vasta-aine ja entsyymi-immunomääritys) yhdistelmiä. b PCR:ään perustuvat tutkimukset. c Sisältää kokonaiskuolleisuuden ja siihen liittyvän kuolleisuuden, jossa on vaihteleva aika kuolemaan. d Yksi kuolleisuus koinfektoituneella potilaalla, joka johtui enterovirus-/rinovirusinfektiosta.

**Tulos**

Hengitystievirusinfektiot kantasolusiirron saaneilla ja hematologisia pahanlaatuisia sairauksia sairastavilla potilailla.

**Esimerkki 1.2757**

Taustaa: T-lymfosyyttien interstitiaalinen infiltraatio on ominaista epäspesifiselle interstitiaaliselle keuhkokuumeelle (NSIP), ja näiden solujen osapopulaatiot voivat olla yhteydessä fibroosin etenemiseen. Kuitenkin vain harvoissa tutkimuksissa arvioidaan ennusteen korrelaatiota tämän ominaisuuden kanssa. Siksi teimme T-lymfosyyttien morfologisia ja kvantitatiivisia analyysejä NSIP-potilailla ja arvioimme T-lymfosyyttien ja ennusteen välistä yhteyttä. Menetelmät: Immunohistokemiaa käytettiin CD4+- ja CD8+-T-lymfosyyttien havaitsemiseksi 55:stä NSIP-potilaiden biopsiasta, jotta voitiin määrittää näiden T-solujen osapopulaatioiden lukumäärät imusolmukefollikleissa sekä perivaskulaarisissa, interstitiaalisissa ja peribronkiaalisissa anatomisissa osastoissa. CD4+- ja CD8+-T-lymfosyyttipopulaatioiden ja ennusteen välistä yhteyttä analysoitiin. Tulokset: 55 potilaan keski-ikä oli 48,9 ± 10,5 vuotta, ja 36 (65 %) potilaista oli naisia. Kaikkia potilaita seurattiin keskimäärin 46 ± 25 kuukautta. Kolmetoista (23,6 %) potilasta kuoli seurannan aikana. Perivaskulaarinen CD4+-lymfosyyttien infiltraatio (HR, 0,939; 95 % CI, 0,883-0,999; p = 0,048) oli riippumaton eloonjäämisen riskitekijä. CD4+ T-lymfosyyttien perivaskulaarinen infiltraatio korreloi eloonjäämisajan kanssa (r = 0,270, p = 0,046). Potilaat, joiden pakotettu vitaalikapasiteetti oli parantunut, selvisivät pidempään ja heillä oli enemmän perivaskulaariseen kudokseen infiltroituneita CD4+ T-lymfosyyttejä. Muita kudoksia infiltroivien CD4+- ja CD8+-T-lymfosyyttien tiheydet eivät olleet merkitsevästi yhteydessä elossaoloaikaan. Päätelmät: CD4+ T-lymfosyyttien perivaskulaarinen infiltraatio NSIP-potilailla korreloi ennusteen kanssa. Taustalla olevia mekanismeja ei tunneta, ja ne vaativat lisätutkimuksia.

**Tulos**

Epäspesifisen interstitiaalisen keuhkokuumeen ennuste korreloi keuhkojen perivaskulaarisen CD4+ T-lymfosyyttien infiltraation kanssa.

**Esimerkki 1.2758**

Nipah-viruksen (NiV) kuoriin kiinnittyvällä glykoproteiinilla (G) ja fuusioproteiinilla (F′) on keskeinen rooli viruksen pääsyssä ja neutralointivasta-aineen induktiossa. Tässä tutkimuksessa tuotettiin rekombinanttibaculoviruksia, rBac-NF ja rBac-NG, ilmentämään NiV:n F- ja G-proteiineja. Rekombinanttisten G- (rNG) ja F-proteiinien (rNF) ilmentyminen rBac-NF- ja rBac-NG-infektoiduissa soluissa vahvistettiin Western blotilla. Sekä rNG että rNF osoittivat herkkää ja spesifistä antigeenireaktiota kanin seerumin anti-Nipah-virukselle epäsuorassa immunofluoresenssi-ilmaisussa ja epäsuorassa ELISA-testissä. Immunisointi rBac-NF- ja rBac-NG-infektoiduilla hyönteissoluilla sai aikaan G- ja F-proteiinispesifiset vasta-ainevasteet hiirissä. Lisäksi G- ja F-proteiinispesifiset vasta-aineet pystyivät neutraloimaan vihreää fluoresenssiproteiinia ilmentävän pseudotyyppisen rekombinanttisen Vesicular Stomatitis Virus -viruksen VSVΔG\*F/G, NiV:n F- ja G-kuoriglykoproteiinien infektiivisyyden. Tulokset osoittivat, että rekombinanttisten bakulovirusten ilmentämät F- ja G-proteiinit voisivat olla turvallisia diagnostisia antigeenejä NiV:n seurantaa ja valvontaa varten ja myös lupaavia alayksikkörokotteita NiV:n ehkäisemiseksi.

**Tulos**

Tutkimus Nipah-viruksen fuusioproteiinista ja kiinnittymisglykoproteiinista, jotka on ilmentynyt rekombinanttibakuloviruksessa.

**Esimerkki 1.2759**

Tausta Vaikka amoksisilliini-klavulanaatti on suositeltu ensilinjan empiirinen suun kautta otettava antibioottihoito ei-vaikeiden pahenemisvaiheiden hoitoon keuhkoputkien keuhkoputkien laajentumatautia sairastavilla lapsilla, atsitromysiiniä määrätään usein myös sen kätevän kerran päivässä annostelun vuoksi. Tietojemme mukaan ei ole julkaistu yhtään satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, jossa olisi käsitelty keuhkoputkien pahenemisvaiheita keuhkoputkentulehdusta sairastavien lasten akuutteja pahenemisvaiheita. Oletimme, että atsitromysiini ei ole amoksisilliini-klavulanaattia huonompi keino lievittää keuhkoputkien pahenemisvaiheita keuhkoputkentulehdusta sairastavilla lapsilla. Toteutimme tämän rinnakkaisryhmäisen, kaksoistutkimukseen perustuvan, kaksoissokkoutetun, satunnaistetun ja kontrolloidun tutkimuksen, joka ei ollut huonompi kolmessa australialaisessa ja yhdessä uusiseelantilaisessa sairaalassa huhtikuun 2012 ja elokuun 2016 välisenä aikana. Tutkimukseen osallistui 1-19-vuotiaita lapsia, joilla oli radiografisesti todettu keuhkoputkien laajentuma, joka ei liittynyt kystiseen fibroosiin. Pahenemisvaiheen alkaessa lapset satunnaistettiin saamaan 21 päivän ajan joko amoksisilliini-klavulanaattia (22-5 mg/kg kahdesti päivässä) ja lumelääkettä tai atsitromysiiniä (5 mg/kg päivässä) ja lumelääkettä suun kautta. Käytettiin permutoitua lohkosatunnaistusta (ositettuna iän, paikan ja syyn mukaan), jossa jako oli piilotettu. Ensisijainen lopputulos oli pahenemisvaiheen häviäminen (joka määriteltiin paluuksi lähtötasolle) 21 päivään mennessä per-protokolla-populaatiossa, ja huonommuusmarginaali oli -20 %. Arvioimme useita toissijaisia tuloksia, kuten pahenemisvaiheen kestoa, aikaa seuraavaan pahenemisvaiheeseen, laboratorio-, hengitystie- ja elämänlaatumittauksia sekä mikrobiologiaa. Tämä tutkimus rekisteröitiin Australian ja Uuden-Seelannin rekisteriin (ACTRN12612000010897). Tulokset Seuloimme 604 lasta ja otimme mukaan 236 lasta. 179 lapsella oli pahenemisvaihe, ja heille annettiin hoito: 97 sai amoksisilliini-klavulanaattia, 82 atsitromysiiniä). Päivään 21 mennessä 61 (84 %) 73 pahenemisvaiheesta oli hävinnyt atsitromysiiniryhmässä, kun taas 73 (84 %) 87:stä amoksisilliini-klavulanaattiryhmässä. Riskiero ei ollut huonompi (-0-3 %, 95 % CI -11-8-11-1). Pahenemisvaiheet olivat merkittävästi lyhyempiä amoksisilliini-klavulanaattiryhmässä kuin atsitromysiiniryhmässä (mediaani 10 päivää [IQR 6-15] vs. 14 päivää [8-16]; p=0-014). Haittavaikutukset johtuivat tutkimuslääkkeestä 17:llä (21 %) 82:sta atsitromysiiniryhmän lapsesta, kun taas 23:lla (24 %) 97:stä amoksisilliini-klavulanaattiryhmän lapsesta (suhteellinen riski 0-9, 95 % CI 0-5 1-5). Tulkinta 21 hoitopäivään mennessä atsitromysiini ei ole huonompi kuin amoksisilliini-klavulanaatti pahenemisvaiheiden poistamisessa lapsilla, joilla on ei-vaikea bronkiektasio. Joillakin potilailla, kuten niillä, joilla on penisilliiniyliherkkyys tai joilla on todennäköisesti huono hoitomyöntyvyys, atsitromysiini tarjoaa toisen vaihtoehdon pahenemisvaiheiden hoitoon, mutta sen suhteen on otettava huomioon hoidon epäonnistumisen riski (20 prosentin marginaalissa), pahenemisvaiheiden pidempi kesto ja makrolidiresistenssin syntymisen riski.

**Tulos**

Amoksisilliini-klavulanaatti verrattuna atsitromysiiniin keuhkoputkien pahenemisvaiheiden hoidossa keuhkoputkitulehdusta sairastavilla lapsilla (BEST-2): monikeskuksinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, joka ei ole huonompi.

**Esimerkki 1.2760**

H5N1-influenssaviruksen patogeneesin dynamiikka on monitahoinen, ja sitä voidaan pitää emergenttinä ominaisuutena, jota ei voi ymmärtää tarkastelematta järjestelmää kokonaisuutena. Viime vuosina suurin osa H5N1-viruksen ja isännän vuorovaikutusta koskevista korkean läpimenon tutkimuksista on keskittynyt isännän transkriptomiseen vasteeseen solu- tai keuhkokudostasolla. Nämä tutkimukset osoittivat, että synnynnäisen immuunivasteen ja immuunisolujen tunkeutumisen dynamiikka ja laajuus ovat kriittisiä H5N1-patogeneesin kannalta. Viruksen ja isännän vuorovaikutukset ovat kuitenkin moniulotteisia, ja tekniikan kehittyminen luo uusia mahdollisuuksia mitata järjestelmällisesti omien tietojen lisätasoja (esim. proteomi-, metabolia- ja RNA-profilointi) isännän vasteen kullakin ajallisella ja alueellisella tasolla (yksittäisestä solusta organismiin). Isännän luonnollinen geneettinen vaihtelu on toinen patogeneesiin vaikuttava isännän vasteen ulottuvuus. H5N1-taudin systeemibiologisilla malleilla pyritään ymmärtämään ja ennustamaan patogeneesiä integroimalla nämä eri ulottuvuudet käyttämällä intensiivistä laskennallista mallintamista. Tässä katsauksessa kuvaamme omic-tutkimusten merkitystä kattavamman kuvan saamiseksi infektiosta ja matemaattisia malleja, joita kehitetään näiden tietojen integroimiseksi. Tämä katsaus tarjoaa etenemissuunnitelman siitä, mitä on tehtävä tulevaisuudessa ja mitä laskennallisia strategioita olisi käytettävä H5N1:n patogeneesin kokonaismallin rakentamiseksi. H5N1:n patogeneesin systeemibiologian on aika nousta keskeiseen asemaan, kun alalla siirrytään kohti kattavampaa näkemystä virus-isäntä-vuorovaikutuksista.

**Tulos**

H5N1-TUTKIMUSTEN SIIRTYMINEN SYSTEEMIBIOLOGIAN AIKAKAUTEEN

**Esimerkki 1.2761**

Ytimen (21 kD) lisäksi uusi hepatiitti C -viruksen (HCV) kehyssiirtoproteiini (F1) syntetisoidaan polyproteiinisekvenssin aloituskodonista, jota seuraa ribosomaalinen kehyssiirto À2/+1-lukukehykseen. Toistaiseksi intialaisten isolaattien F1-proteiinista ei ole tietoa, joten F1-proteiinin vasta-aineiden osoittaminen intialaisilta potilailta on erittäin tärkeää. Spesifiset alukkeet on suunniteltu monistamaan 120aa:n katkaistua F1-proteiinia (tF1) koodaavaa sekvenssiä. Monistettu tF1 on kloonattu bakteerien ekspressiovektoriin pET21b Escherichia coli -bakteerissa tapahtuvaa ekspressiota varten. Osittain puhdistetulle ekspressoidulle proteiinille on tehty western blot -analyysi käyttäen potilaiden seerumia. Kolme western-analyysissä käytettyä HCV-positiivista seerumia osoitti positiivisia signaaleja tF1:lle, kun taas infektoitumattomien henkilöiden seerumit eivät antaneet mitään signaaleja. Lisäksi puhdistetulla ydinproteiinilla titratuilla potilaiden seerumeilla tehtyjen western blot -testien tulokset vahvistivat F1:lle spesifisten vasta-aineiden esiintymisen. Positiivinen signaali, joka havaittiin F1:lle HCV-tartunnan saaneiden seerumien kanssa tehdyissä western-analyyseissä, viittaa siihen, että F1-proteiinia syntetisoidaan HCV-infektion luonnollisen kulun aikana myös intialaisilla potilailla. Alatyypin 1c F1-proteiinia vastaan olevien vasta-aineiden esiintyminen on osoitettu ensimmäistä kertaa intialaisilla potilailla. #

**Tulos**

C-hepatiittiviruksen vaihtoehtoisen lukukehysproteiinin (F1) ilmentäminen Escherichia coli -bakteerissa ja F1-vasta-aineiden osoittaminen intialaisilla potilailla.

**Esimerkki 1.2762**

Tässä artikkelissa esitetään kokeellisia tuloksia, jotka havainnollistavat kaasun leviämisen epävakaita ominaisuuksia monimutkaisen muotoisen kerrostalon ympärillä eri tuulensuuntien vallitessa. Sarja tuulitunnelikokeita suoritettiin käyttäen 1:30-mittakaavan mallia, joka edusti tutkittavia todellisia rakenteita. Tämän asiakirjan tavoitteena on tutkia konsentraatiovaihteluiden käyttäytymistä transienttianalyysin avulla. Merkkiainekaasua vapautettiin jatkuvasti eri paikoissa sijaitsevasta pistemäisestä lähteestä, ja nopean liekki-ionisaation ilmaisimilla tallennettiin aikasarja vaihtelevista pitoisuuksista suuressa määrässä pisteitä. Kokeelliset tiedot analysoitiin, jotta saatiin kattava tietokokonaisuus, joka sisältää varianssit ja niihin liittyvät tilastolliset suureet. Järjestelmän epävakaat ominaisuudet ja niiden mahdolliset käytännön vaikutukset esitetään ja niistä keskustellaan. Joukkoasumisolosuhteissa yhdestä kotitaloudesta poistuva ilman epäpuhtaus voi todennäköisesti kulkeutua uudelleen naapuritalouteen ympäristön ilmavirran mukana. Tällaista epäpuhtauksien leviämisprosessia kutsutaan tässä tutkimuksessa ilman ristikontaminaatioksi. Tulokset osoittavat, että tuulen aiheuttamaa ristikontaminaatiota tutkittujen kerrostalotyyppien ympärillä ei pitäisi jättää huomiotta, ja vaihteleviin pitoisuuksiin olisi kiinnitettävä huomiota erityisesti arvioitaessa mahdollista saastumisriskiä. Tämä tutkimus voi auttaa syventämään ymmärrystämme ilman ristikontaminaation mekanismeista, ja siitä on hyötyä optimointistrategioiden toteuttamisessa Hongkongin kaltaisten suurkaupunkien rakennetun ympäristön parantamiseksi.

**Tulos**

Analyysi pitoisuusvaihteluista kaasun leviämisessä kerrostalon ympärillä eri tuulensuuntien osalta.

**Esimerkki 1.2763**

Hyvin vähän näyttöä on raportoitu isännän T-soluvasteista pandemiallisen H1N1- sikaperäisen influenssa A -viruksen (S-OIV) aiheuttamaan infektioon ihmisissä. Sen vuoksi tutkimme perifeeristen T-solujen osajoukkojen osuuksia ja analysoimme T-avustajien osajoukkojen muutosten suhdetta T-solujen aktivoitumiseen tämän infektion aikana. Havaitsimme, että näillä S-OIV-infektoituneilla potilailla esiintyi nopeaa lymfopeniaa, T-solujen aktivoitumista ja ensisijaisesti Th17-alaryhmän häviämistä akuutin infektion alkuvaiheessa. Tilastollinen analyysi osoitti, että CD4:n tyhjeneminen ja Th17-solujen menetys, pikemminkin kuin Th1- tai Treg-solujen, korreloivat CD4:n T-solujen aktivoitumisen kanssa. Vielä tärkeämpää on, että ylössäätynyt IFN-α todennäköisesti vaikutti Th17-solujen toiminnalliseen häviämiseen. Näin ollen nopeasti yleistynyt lymfopenia, Th17-populaation ensisijainen häviäminen ja T-solujen aktivoituminen olivat S-OIV-infektoituneiden potilaiden varhaisen immuunivasteen ominaispiirteitä. Näistä havainnoista voi näin ollen olla apua varhaisemmassa diagnoosissa ja S-OIV-infektion immuunipatogeneesin jatkotutkimuksissa.

**Tulos**

Th17-solujen ensisijainen häviäminen liittyy CD4-T-solujen aktivoitumiseen potilailla, joilla on vuoden 2009 pandemiallinen H1N1-positiivinen sikaperäinen A-influenssa-infektio.

**Esimerkki 1.2764**

. MOG 35-55 -spesifiset T-soluvasteet J␣18 Ϫ/Ϫ -hiirissä, joita on hoidettu CEACAM1-Fc-fuusioproteiinilla tai AgB10:llä. J␣18 Ϫ/Ϫ -hiiriä hoidettiin CEACAM1-Fc-fuusioproteiinilla (A) tai AgB10:llä (B) kahdesti viikossa MOG 35-55:llä tapahtuneen immunisoinnin päivästä alkaen. Yksitoista päivää immunisoinnin jälkeen imusolmukesoluja inkuboitiin MOG 35-55:llä. Viljelystä kerättiin supernatantit, joista mitattiin IFN-␥- ja IL-17-pitoisuudet ELISA:lla. Tiedot edustavat yhden kahdesta riippumattomasta kokeesta otettujen näytteiden keskiarvoa Ϯ SEM (n ϭ 3 hiirtä).

**Tulos**

Karsinoembryoniseen antigeeniin liittyvä solujen adheesiomolekyyli 1 moduloi kokeellista autoimmuunista enkefalomyeliittiä iNKT-soluista riippuvaisen mekanismin kautta.

**Esimerkki 1.2765**

Taustaa: Isännän geneettisillä tekijöillä voi olla merkitystä alttiudessa ja vastustuskyvyssä SARSiin liittyvälle koronavirusinfektiolle (SARS-CoV). Tutkimuksessa selvitettiin 2',5'-oligoadenylaattisyntetaasi 1 -geenin (OAS1) sekä myksovirusresistenssi 1 -geenin (MxA) geneettisten polymorfismien ja SARS-alttiuden välistä yhteyttä kiinalaisessa Han-väestössä. Sairaalapohjainen tapaus-verrokkitutkimus tehtiin. Tutkimukseen osallistui 66 SARS-tautitapausta ja 64 lähikontaktissa ollutta tartunnasta vapaata kontrollia. OAS1- ja MxA-geenien yksittäisten nukleiinipolymorfismien (SNP) havaitsemiseksi käytettiin reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiota (PCR) ja PCR-pohjaista restriktiofragmenttien pituuden polymorfismianalyysiä (RFLP). Tiedot muista SARS-infektioon liittyvistä tekijöistä kerättiin ennalta testatun kyselylomakkeen avulla. Tutkimuksessa suoritettiin univariaattiset ja monimuuttujaiset logistiset analyysit. Tulokset: Yksi polymorfismi OAS1-geenin 3'-untransloidulla alueella (3'-UTR) oli yhteydessä SARS-infektioon. AA-genotyyppiin verrattuna AG- ja GG-genotyypeillä havaittiin olevan SARS-infektiolta suojaava vaikutus, ja niiden OR (95 prosentin CI) oli 0,42 (0,20~0,89) ja 0,30 (0,09~0,97). Myös GT-genotyyppi MxA-geenin promoottorin kohdassa 88 liittyi lisääntyneeseen alttiuteen SARS-infektiolle verrattuna GG-genotyyppiin (OR = 3,06, 95 prosentin CI: 1,25~7,50). OAS1:n AG-genotyypin ja MxA:n GT-genotyypin yhteys säilyi merkittävänä monimuuttuja-analyyseissä sen jälkeen, kun SARS-suojatoimenpiteet oli korjattu (OR = 0,38, 95 % CI: 0,14~0,98 ja OR = 3,22, 95 % CI: 1,13~9,18). Päätelmät: SNP:t OAS1:n 3'-UTR:n ja MxA:n promoottorin alueella näyttävät liittyvän isännän alttiuteen SARSille kiinalaisessa Han-väestössä.

**Tulos**

BMC Infectious Diseases SARS-alttiuden yhteys OAS1- ja MxA-geenien yksittäisiin nukleiinihappopolymorfismeihin: tapaus-verrokkitutkimus.

**Esimerkki 1.2766**

Korkea ilmanvaihtonopeus on osoittautunut tehokkaaksi keinoksi vähentää ilmateitse tarttuvien tautien ristiininfektioriskiä sairaaloissa ja eristyshuoneissa. Luonnollisella ilmanvaihdolla voidaan saada aikaan paljon suurempi ilmanvaihtonopeus kuin koneellisella ilmanvaihdolla energiatehokkaasti. Tässä artikkelissa raportoidaan luonnollisen ilmanvaihdon avulla toimivien sairaalaosastojen kenttämittauksista Hongkongissa ja esitetään mahdollisuus käyttää luonnollista ilmanvaihtoa infektioiden torjuntaan sairaalaosastoilla. Mittauksemme osoittivat, että luonnollisella ilmanvaihdolla voidaan saavuttaa korkea ilmanvaihtoprosentti erityisesti silloin, kun sekä ikkunat että ovet ovat osastolla auki. Suurin tutkimuksessamme mitattu ilmanvaihtonopeus oli 69,0 ACH. Ilmavirtauskuvio ja ilmavirran suunta osoittautuivat epävakaiksi joissakin mittauksissa, joissa oli suuria aukkoja. Koneelliset puhaltimet asennettiin osaston ikkunaan negatiivisen paine-eron luomiseksi. Mittaukset osoittivat, että alipaine-ero oli merkityksettömän pieni suurilla aukoilla, mutta kokonaisilmavirta hallitsi ilmavirtaa odotettuun suuntaan. Kun kaikki aukot suljettiin ja poistoilmapuhaltimet kytkettiin päälle, syntyi kohtuullinen alipaine, vaikka ilman lämpötilaa ei voitu säätää. Luonnollisen ilmanvaihdon tarjoama suuri ilmanvaihtonopeus voi vähentää ilmateitse tarttuvien tautien ristiintarttumista, ja siksi sen käyttöä suositellaan harkittavaksi asianmukaisilla sairaalaosastoilla infektioiden torjumiseksi. Tuloksemme osoittivat myös, että olemassa oleva luonnollista ilmanvaihtoa käyttävä osasto voidaan muuttaa tilapäiseksi eristyshuoneeksi asentamalla koneelliset poistopuhaltimet.

**Tulos**

Luonnollinen ilmanvaihto ilman kautta tarttuvien infektioiden vähentämiseksi sairaaloissa

**Esimerkki 1.2767**

Tämän satunnaistetun, kontrolloidun haastamistutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli tutkia ampisilliinin vaikutusta ultraäänitutkimuksen (US) keuhkojen konsolidoitumiseen Pasteurella multocida -bakteerin aiheuttaman kokeellisen haasteen jälkeen vieroitettuja lypsävasikoita edeltävässä vaiheessa. Toissijaisina tavoitteina oli määrittää, vaikuttaako ampisilliini hengitystiepisteisiin, bruttokonsolidoitumiseen tai P. multocida -bakteerin havaitsemiseen keuhkokudoksesta post mortem -tutkimuksessa (PME). Holstein-sonnivasikat (n = 39) kuljetettiin Wisconsin-Madisonin yliopiston eläinlääketieteellisen tiedekunnan eristyslaitokseen 52 ± 6 d:n iässä (±SD). Seitsemän d:n akklimatisoitumisjakson jälkeen 30 vasikkaa inokuloitiin intratrakeaalisesti 10 10 cfu:lla ampisilliinille herkkää P. multocidaa. Keuhkojen US-mittaus ja hengitysteiden pisteytys suoritettiin 2, 6, 12 ja 24 tuntia tartunnan jälkeen, minkä jälkeen US-mittaus suoritettiin kerran päivässä ja hengitysteiden pisteytys kahdesti päivässä 14. päivään asti. Vasikat satunnaistettiin saamaan ampisilliiniä [n = 17, hoito (TX), 6,6 mg/kg i.m. kerran päivässä 3 d ajan] tai lumelääkettä [n = 11, kontrolli (CON), suolaliuos, sama määrä, i.m. kerran päivässä 3 d ajan], kun keuhkojen konsolidoitumista havaittiin ≥ 1 cm 2 ja kun haasteesta oli kulunut ≥ 6 tuntia. Keuhkovauriot ≥1 cm 2 katsottiin positiivisiksi konsolidaation suhteen. Vasikoiden hengitystiepisteet olivat positiiviset, jos ne olivat ≥2 kahdessa tai useammassa luokassa Wisconsinin hengitystiepistetaulukon perusteella. Käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) laskettiin US-pistemäärälle ja hengitystiepistemäärälle konsolidoitumisajan ja kliinisen hengitystiesairauden välittäjänä. Keuhkojen bruttomuutokset ja taudinaiheuttajat kvantifioitiin PME:n jälkeen. Ensimmäisen hoidon aikaan 28/30 vasikasta (TX, n = 17; CON, n = 11) oli konsolidoitunut, ja 6 prosentilla (1 vasikka 17:stä) TX-vasikoista ja 9 prosentilla (1 vasikka 11:stä) CON-vasikoista oli positiivinen hengitystiepisteytys. TX-vasikoilla oli huomattavasti alhaisempi AUC-arvo (suluissa on esitetty interkvartiiliväli) US-pisteytyksen osalta [TX: 23 (20, 29), CON: 47 (33, 53)], kun taas hengitystiepisteytyksen keskimääräinen AUC-arvo ei eronnut ryhmien välillä (TX: 93 ± 28, CON: 96 ± 17). Päivänä 14 70 prosentilla (12:lla 17:stä) TX-vasikoista ja 100 prosentilla (11:llä 11:stä) CON-vasikoista oli keuhkojen konsolidoituminen, ja 24 prosentilla (4:llä 17:stä) TX-vasikoista ja 27 prosentilla (3:lla 11:stä) CON-vasikoista oli kliininen hengitystiesairaus. PME:ssä konsolidaation mediaani oli 10 % (6, 15) TX-vasikoilla ja 10 % (2, 28) CON-vasikoilla. Keuhkoviljelyt olivat positiivisia P. multocida -bakteerin suhteen 77 prosentilla (13 vasikkaa 17:stä) TX-vasikoista ja 91 prosentilla (10 vasikkaa 11:stä) CON-vasikoista. Keuhkojen terveys hyötyi kolmen päivän ampisilliinihoidosta, mutta hyödyt olivat lyhytaikaisia. Hoidon epäonnistuminen saattoi johtua alkuperäisen keuhkoinfektion epätäydellisestä häviämisestä. Tulevia tutkimuksia tarvitaan TX-strategioiden optimoimiseksi keuhkojen pitkän aikavälin terveyden parantamiseksi.

**Tulos**

Antibioottihoidon vaikutus vieroitettuja holstein-vasikoita kohtaan Pasteurella multocida -bakteerin aiheuttaman kokeellisen bakteerihaasteen jälkeen.

**Esimerkki 1.2768**

Periplokosidit, jotka ovat Periploca sepium Bunge -kasvin juurikuoresta eristettyjä hyönteismyrkkyjä, voivat vaikuttaa hyönteisten ruoansulatusjärjestelmään. Mekanismia, jonka avulla periplokosidit aiheuttavat useita oireita, ei kuitenkaan tunneta. Tässä tutkimuksessa suoritettiin affiniteettikromatografia kytkemällä periplokosidin E-semi-mokkiinihappoesteri epoksiaminoheksyyli (EAH) sefaroosi 4B:hen. Natriumdodekyylisulfonaatti-polyakryyliamidigeelielektroforeesi (SDS-PAGE) suoritettiin periplokosidi E:n eluoiman fraktion analysoimiseksi. Kahdeksan sitovaa proteiinia (luciferiini-4-monooksigenaasi, aminopeptidaasi N, aminopeptidaasi N3, nikotiiniamidiadeniinidinukleotiditerveyden (NADH) dehydrogenaasi alayksikkö 5, fosfatidyyliinositoli-3-fosfaatti-3-fosfataasi myotubulariini, aktiini, luonnehtimaton perheen 31 glukosidaasi KIAA1161, ja 2OG-Fe(2)-oksygenaasi-superperheen proteiini) saatiin ja tunnistettiin nestekromatografia/kvadrupoli-lentoaika-massaspektrometria-analyysin (LC/Q-TOF-MS) avulla Mythimna separata -toukkien keskimmäisen suolen epiteelisoluista. Aminopeptidaasi N ja N3 ovat mahdollisia periplokosidien oletettuja kohteita. Tämä tutkimus luo perustan periplokosidien vaikutusmekanismia ja kohdelokalisoitumista maataloustuholaisissa koskevalle jatkotutkimukselle. vatsan selvä turvotus, eikä toistaiseksi ole havaittu muita hyönteismyrkkyjä aiheuttavia vaikutustapoja [8] . Fluoresenssilokalisaatioanalyysi osoitti, että periplokosidi NW (PSNW) voi sitoutua Mythimna separata -toukkien keskisuolen soluihin [9] . Ultrastruktuurihavainnot osoittivat, että mikrovillit, organellit ja sytomembraani tuhoutuvat M. separata -toukkien keskisuolen soluissa [10] . Histopatologisia vaikutuksia koskevat tutkimukset osoittivat, että M. separata -toukkien keskisuolen epiteelisoluista peräisin olevat harjasreunakalvovesikkelit (BBMV) ovat alkuperäinen vaikutuskohta; toukissa voi olla myös yksi tai useampia sitoutumiskohtia [11] . Periplokosidien erityiset sitoutumiskohdat ja hyönteismyrkkyä aiheuttava mekanismi M. separata -toukkien keskisuolen soluissa ovat kuitenkin edelleen epäselviä. Bioaktiivisten yhdisteiden solukohdat voidaan tunnistaa useilla lähestymistavoilla. Affiniteettipuhdistus on klassinen ja yleisesti käytetty tekniikka hyönteismyrkkyjä aiheuttavien vaikuttavien aineiden reseptorien tunnistamiseksi [12] . Muista lähestymistavoista poiketen affiniteettipohjaisia lähestymistapoja käytetään suoraan pieniä molekyylejä sitovien proteiinien tunnistamiseen. Tässä tutkimuksessa, vaikka periplokosidi E:llä on suhteellisen alhainen hyönteismyrkkyaktiivisuus tai se on inaktiivinen verrattuna periplokosidi P:hen ja T:hen [13], periplokosidi E valittiin rakenteen ja suuren koeaineiden kulutuksen perusteella periplokosidiyhdisteiden sitoutumisproteiinin määrittämiseksi. Periplokosidi E:n kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin periplokosidi P:n ja T:n kemiallinen rakenne yhteisten piirteiden osalta lukuun ottamatta yhtä tai kahta substituenttia ( kuva 1 ). Näin ollen erotimme periplokosidi E:n sitovan proteiinin M. separata -toukkien keskisuolen epiteelin BBMV:stä affiniteettikromatografian avulla selvittääksemme yhdisteen vaikutustapaa.

**Tulos**

Periplokosidi E:n sitovan proteiinin eristäminen itämaisen amyworm Mythimna separata Walkerin (Lepidoptera: Noctuidae) keskisuolen BBMV:stä affiniteettikromatografian avulla.

**Esimerkki 1.2769**

SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) ilmentämien suojaavien antigeenien selvittämiseksi on maailmanlaajuinen tarve. Tarvitaan kiireellisesti monoklonaalisia vasta-ainereagensseja, jotka tunnistavat SARS-CoV:n erityisiä antigeenejä. Tässä raportissa esitellään SARS-CoV:n vastaisten hiirten monoklonaalisten vasta-aineiden (mAb) kehittäminen ja immunokemiallinen karakterisointi niiden spesifisyyden, sitoutumisvaatimusten ja biologisen aktiivisuuden perusteella. Alustavan ELISA-seulonnan tuloksena valittiin 103 SARS-viruksen vasta-ainetta käyttäen päällysteantigeeninä erittäin puhdistettua virusta. Myöhemmät seulontatoimet supistivat tämän paneelin seitsemääntoista IgG mAb:hen. Yksi mAb, F26G15, on spesifinen nukleoproteiinille, kuten Western-immunoblotissa nähdään, kun taas viisi muuta mAb:tä reagoi Spike-proteiinin kanssa. Kaksi näistä Spike-spesifisistä mAb:ista osoittaa kykenevänsä neutraloimaan SARS-CoV:n in vitro, kun taas neljä muuta Western immunoblot -negatiivista mAb:tä neutraloivat myös viruksen. Näiden mAbien hyödyllisyys diagnostiikan kehittämisessä on osoitettu. SARS-potilaiden toipilasvasta-aineen, mutta ei normaalin ihmisen seerumin, osoitetaan myös kilpailevan spesifisesti mAbien sitoutumisen kanssa kokonaiseen SARS-CoV:hen. Nämä tutkimukset korostavat standardoitujen määritysten ja reagenssien käytön tärkeyttä. Nämä mAb:t ovat hyödyllisiä diagnostisten testien kehittämisessä, SARS-CoV:n patogeneesiä koskevissa tutkimuksissa ja rokotteiden kehittämisessä.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen neutraloivan monoklonaalisen vasta-aineen kehittäminen ja karakterisointi

**Esimerkki 1.2770**

ECP (eosinofiilinen kationinen proteiini) on eosinofiilisten granulaariproteiinien pääkomponentti, ja sitä käytetään kliinisenä biomarkkerina astman ja allergisten tulehdussairauksien yhteydessä. ECP:n on arveltu vaikuttavan monien kudostyyppien solukalvojen vaurioitumiseen, mutta mekanismia ei tunneta hyvin. Tässä tutkimuksessa mECP-eGFP-6H, rekombinanttifuusioproteiini, joka sisältää kypsää ECP:tä (mECP), tehostettua vihreää fluoresenssiproteiinia (eGFP) ja His 6 -merkkiä (6H), on ekspressoitu, puhdistettu ja lisätty GH3-neuroendokriinisiin soluihin ECP:n internalisaatiokyvyn tutkimiseksi. Havaitsimme, että mECP-eGFP-6H tunkeutui GH3-neuroendokriinisiin soluihin ja esti solujen kasvua IC 50:n ollessa 0,8 µM. Hiiva-kaksoishybridiseulonnalla ja immunoprecipitaatiolla tunnistimme spesifisen proteiini-proteiini-vuorovaikutuksen mECP:n ja CPE:n (karboksypeptidaasi E), hyvin karakterisoidun metalli-loproteaasin, välillä. In vivo -hiiva-kaksoishybridiseulonta paljasti myös, että kypsän CPE:n tuntemattomalla alueella sijaitsevat jäännökset 318-387 ovat välttämättömiä mECP:n ja mECP:n väliselle assosiaatiolle. Lisäksi mECP-eGFP-6H:n otto estyy, kun kierrätysvikainen pre-pro-HA-CPE S471A,E472A -mutantti ekspressoituu dominantti-negatiivisesti GH3-soluissa, mikä viittaa siihen, että mECP-eGFP-6H:n sisäänpääsy liittyy CPE:n kierrätykseen GH3-soluissa. Kaiken kaikkiaan olemme osoittaneet, että CPE:llä on uudenlainen tehtävä helpottaa ECP:n pääsyä neuroendokriinisiin soluihin, ja tällainen endosytoottinen prosessi mahdollistaa sytotoksisen ECP:n estävän kohdesolujen kasvua.

**Tulos**

Kalvoon sitoutunut karboksypeptidaasi E helpottaa eosinofiilisen kationisen proteiinin pääsyä neuroendokriinisiin soluihin.

**Esimerkki 1.2771**

Viruksen leviämistä lintuinfluenssa A:n alatyypin H5N1-infektiota sairastaneella potilaalla tutkittiin takautuvasti viruksen nukleoproteiiniantigeenin immunohistokemiallisen lokalisoinnin avulla. Patologiaa leimasivat diffuusi alveolivaurio, lymfaattisten solujen köyhtyminen ja reaktiivinen hemofagosyyttinen oireyhtymä. Keuhkojen ja ylähengitysteiden lisäksi virusantigeenia havaittiin ohutsuolen ja paksusuolen epiteelisoluissa, luuytimen hematopoieettisissa soluissa, aivojen gliasoluissa ja neuroneissa sekä lymfosyyteissä. Tulokset vahvistivat, että H5N1-virus levisi useisiin elimiin hengityselinten ulkopuolelle. Spesifisiä patologisia muutoksia havaittiin kuitenkin vain hengityselimissä, ja tuottavaa viruksen lisääntymistä, joka vahvistettiin viljelyllä, todettiin vain keuhkoissa. Tämän erittäin kuolemaan johtavan zoonoosin patogeneesin selvittämiseksi tarvitaan lisää post mortem -tutkimuksia.

**Tulos**

Lintuinfluenssa A -viruksen H5N1-alatyypin systeeminen infektio ihmisillä ☆.

**Esimerkki 1.2772**

Poliovirukset, joilla on G64S-mutaatio 3D-polymeraasissa, ovat replikaatiokykyisempiä ja heikentyneet eläinmalleissa. Tässä kuvataan ihmisen enterovirus 71:n (HEV71) korkean replikaatio-uskollisuuden 3D-polymeraasivarianttien hiiren virulenssiominaisuuksia, kun mutaatioita on 3D-S264L-, 3D-G64R- tai 3D-S264L- ja 3D-G64R-asemissa. Muodostettiin hiiriin mukautettuja kantoja (MP-G64R, MP-S264L ja MP-S264L-G64R), jotta voitiin verrata 3D-polymeraasivarianttien virulenssia hiiriin mukautetun emoviruksen (MP-26M) virulenssiin. MP-S264L ja MP-S264L-G64R olivat hiirillä heikentyneet (keskimääräinen elossaoloaika 7,0 ja 7,5 päivää p.i.) verrattuna MP-G64R:ään ja MP-26M:ään (keskimääräinen elossaoloaika 6,5 ja 6,0 päivää p.i.). MP-26M- ja MP-G64R-infektiot aiheuttivat varhain alkavan, vaikean yleistyneen nekrotisoivan myosiitin, kun taas MP-S264L- ja MP-S264L-G64R-infektiot aiheuttivat myöhemmin alkavan, lievän ja fokaalisen luurankolihasmyosiitin. Tuloksemme osoittavat, että vain 3D-S264L-mutaatio heikentää HEV71-virusta hiirissä, mikä viittaa siihen, että korkean replikaatiouskollisuuden fenotyyppi ei ole olennainen virulenssin heikentämisessä tässä mallissa.

**Tulos**

Tutkimus ihmisen enterovirus 71:n korkean kopiointiuskollisuuden varianttien virulenssista hiirillä.

**Esimerkki 1.2773**

Tunnistaaksemme uusia influenssa A -viruksen replikaatiota sääteleviä isäntätekijöitä teimme hiiva-kaksoishybridiseulan, jossa käytimme erittäin patogeenisen H5N1-kannan matriisiproteiini 2:n sytoplasmista häntää. Seulonta paljasti korkean vuorovaikutuksen sykliini D3:n kanssa, joka on keskeinen solusyklin varhaisen G 1 -vaiheen säätelijä. Mielenkiintoista on, että virustuotannon lisääntyminen johtui sykliini D3:n puutteesta sinänsä eikä pelkästään solusyklin säätelyn häiriöstä. Ccnd3:n ja Rb1:n yhdistetty tyrmäys, joka pelasti solusyklin etenemisen S-vaiheeseen, ei normalisoinut virustuotantoa. Influenssa A -viruksen aiheuttama infektio käynnisti sykliini D3:n uudelleen jakautumisen ytimestä sytoplasmaan, minkä jälkeen se hajosi proteasomaalisesti. Kun sykliini D3:a yliekspressoitiin HEK 293T -soluissa, se heikensi M2:n sitoutumista M1:ään, mikä on olennaista jälkeläisvirionien asianmukaisen kokoonpanon kannalta, mikä tukee entisestään sen roolia oletettuna rajoitustekijänä. Tutkimuksessamme kuvataan sykliini D3:n tunnistaminen ja karakterisointi influenssa A -viruksen M2-proteiinin uutena vuorovaikuttajana. Oletamme, että sykliini D3:n aiheuttama M1-M2-vuorovaikutuksen kilpaileva esto heikentää infektiivisten virionien muodostumista ja johtaa heikentyneeseen virustuotantoon. Lisäksi tarjoamme mekanistista näkemystä influenssaviruksen ja isäntäsolusyklin koneiston dynaamisesta vuorovaikutuksesta infektion aikana.

**Tulos**

Sykliini D3:n solusyklistä riippumaton rooli influenssaviruksen infektion rajoittamisessa isännän toimintaan.

**Esimerkki 1.2774**

Tutkimukset ovat osoittaneet, että lihavuus näyttää leviävän sosiaalisten siteiden kautta. Sosiaalisten verkostojen muiden ominaisuuksien ja lihavuuden välinen yhteys on kuitenkin epäselvä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää sosiaalisen verkoston ominaisuuksien ja painoindeksin (BMI, kg/m 2 ) välinen yhteys iäkkäässä korealaisessa väestössä. : Tässä poikkileikkaustutkimuksessa analysoitiin tietoja 657:stä vähintään 60-vuotiaasta korealaisesta (273 miestä, 384 naista), jotka osallistuivat Korean Social Life, Health, and Aging Project -hankkeeseen. Verkoston koko on ystävien lukumäärän laskenta. Viestintäverkoston tiheys on sosiaalisen verkoston yhteyksien määrä, joka ilmoitetaan murto-osana henkilökohtaisen (egokeskeisen) verkoston kaikista mahdollisista yhteyksistä. Viestinnän (tai tapaamisten) keskimääräinen tiheys mittaa sitä, kuinka usein verkoston jäsenet viestivät (tai tapaavat) toisiaan. Kunkin sosiaalisen verkoston mittarin yhteyttä BMI:hen tutkittiin moninkertaisella lineaarisella regressioanalyysillä. Tulokset: Mahdollisten sekoittavien tekijöiden säätämisen jälkeen miehillä, joilla oli alhaisempi tiheys (<0,71) ja suurempi verkoston koko (4-6), oli korkeampi BMI (β=1,089, p=0,037) verrattuna miehiin, joilla oli korkeampi tiheys (>0,83) ja pienempi koko (1-2), mutta ei naisilla (p=0,393). Viestintätiheyden alin tertiili oli yhteydessä korkeampaan BMI:hen naisilla (β=0,885, p=0,049), mutta ei miehillä (p=0,140). Tutkimuksemme osoittaa, että sosiaalisen verkoston rakenne (verkoston koko ja tiheys) ja aktivoituminen (kommunikaation tiheys ja tapaamistiheys) ovat yhteydessä ikääntyneiden lihavuuteen. Tässä yhteydessä saattaa olla myös sukupuolieroja.

**Tulos**

Sosiaalisen verkoston ominaisuudet ja painoindeksi iäkkäissä korealaisissa väestöryhmissä

**Esimerkki 1.2775**

Linturokkovirukset jaetaan kolmeen klastiin: kanarokkorokon kaltaiset virukset, linturokon kaltaiset virukset ja pussirokkorokon kaltaiset virukset. Useita BEAST-paketissa saatavilla olevia molekyylikello- ja demografisia malleja verrattiin kolmeen avipoxviruksen geeniin (P4b-, cnpv186- ja DNA-polymeraasigeenit), minkä perusteella voitiin todeta, että avipoxvirukset kehittyivät nopeudella 2-8 Â 10 À5 substituutiota/paikkaa/vuosi, joka on samassa luokassa kuin aiemmin raportoidut rokkovirusten evoluutionopeudet. Lisäksi avipoxvirusten keskimääräisen erkaantumisajankohdan yhteisestä esi-isästä ekstrapoloitiin olevan noin 10 000-30 000 vuotta sitten, samaan aikaan kuin nykyiset rokkoviruslajit. Tuloksemme helpottavat avipoxvirusten leviämistä, alkuperää ja levinneisyyttä koskevia epidemiologisia tutkimuksia.

**Tulos**

Avipoxvirus-NC-ND-lisenssin kehitys aikaskaalassa (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.2776**

SARS-CoV-2:n aiheuttamien CD8-T-lymfosyyttien vastausten selvittäminen voi tuoda valoa kliinisten tulosten heterogeenisuuteen ja antaa tietoa rokotteiden tai terapeuttisten lähestymistapojen kehittämisestä. Helpottaaksemme SARS-CoV-2:n antiviraalisten CD8-T-soluvasteiden arviointia loimme julkisesti saatavilla olevan tietokannan epitoopeista, joiden ennustetaan sitovan mitä tahansa luokan I HLA-proteiinia koko SARS-CoV-2-proteomista. Vaikka osa aikaisempien betakoronavirusten, kuten SARS-CoV:n (SARS), epitoopeista on validoitu kokeellisesti, validointijärjestelmät ovat usein puolueellisia tiettyjä HLA-haplotyyppejä kohtaan (erityisesti HLA-A\*02:01), jotka muodostavat vain murto-osan SARS-CoV-2-pandemian tartunnan saaneiden henkilöiden haplotyypeistä. Jotta epitooppeja voitaisiin arvioida henkilöillä, joilla on erilaisia HLA-haplotyyppejä, laskimme annotoidusta SARS-CoV-2-peptidomista peräisin olevien 9-meripeptidien ennustetut sitoutumisaffiniteetit 9 360 MHC-luokan I HLA-A-, -B- ja -C-alleelin välillä. Peptidien ja HLA-alleelien (pMHC) 6 748 ainutlaatuista yhdistelmää (pMHC), joiden ennustettu sitoutumisaffiniteetti oli alle 500nM, mukaan lukien 1 103 ainutlaatuista peptidiä ja 1 022 HLA-alleelia, jotka kattavat 11 annotoitua superperhettä. Nämä peptidit on johdettu kaikista 11:stä SARS-CoV-2:n peptidomiin kuuluvasta proteiinista, mukaan lukien peptidit, jotka on aiemmin validoitu kokeellisesti. Näytämme myös todisteita siitä, että nämä aiemmin

**Tulos**

SARS-CoV-2:n epitooppien ennustaminen 9360 HLA-luokan I alleelilla.

**Esimerkki 1.2777**

Tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen (IBV) vasta-aineiden nopean, epäsuoraan entsyymiin sidotun immunosorbenttimäärityksen ehdot on vahvistettu. Optimaalinen herkkyys saavutettiin käyttämällä 10 ~g/ml proteiinikonsentraatiota Mass 41 -kannasta, joka oli puhdistettu infektoituneesta allantoisen nesteestä. Spesifisyys osoitettiin Newcastlen tautiviruksen (NDV) antigeeni-vasta-ainejärjestelmällä. Ristireaktioita havaittiin vain vähän. Bromelaiini- tai lipaasikäsittelyn jälkeen IBV:n ELISA-reaktiivisuus oli samanlainen kuin käsittelemättömien hiukkasten, mikä viittaa siihen, että IBV:n perifeerisillä ainesosilla on vähäinen merkitys, kun kokonainen virus adsorboituu kiinteään faasiin. Menetelmä tarjoaa yksinkertaisen ja spesifisen vasta-ainemäärityksen, jota voitaisiin käyttää lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen laboratoriodiagnostiikassa,

**Tulos**

Archives of Virology Antigeenivaatimukset ja Mieroplate-entsyymi-immunosorbenttimäärityksen (ELISA) spesifisyys Deteetin 9 -tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusvasta-aineiden määrittämiseksi Ehiekenin seerumissa.

**Esimerkki 1.2778**

Luonnollisten polysakkaridien immunomodulaatio on ollut viime vuosina kuuma tutkimusaihe. Houttuynia cordata Thunb. -kasvin immunomodulatorisen vaikutuksen tutkimiseksi tutkittiin vesiuutetta ja polysakkaridi HCP-2, jonka molekyylipaino on 60 000 Da, eristettiin kromatografialla käyttäen DEAE Sepharose CL-6B- ja Sephacryl S-400 HR -kolonnia. HCP-2:n rakenne karakterisoitiin Fourier-muunnosinfrapunaspektroskopialla (FTIR), happohydrolyysillä, PMP:n johdannalla, HPLC-analyysillä ja ydinmagneettisella resonanssispektrillä (NMR). HCP-2:n todettiin olevan pektiininen polysakkaridi, jossa on lineaarinen ketju 1,4-sidoksisia ␣-d-galakturonihappojäännöksiä, joissa osa 6-karboksyyliryhmistä oli metyyliesteröity ja osa 2-hydroksyyliryhmistä asetyloitu. Bioaktiivisuusmääritykset osoittivat, että HCP-2 pystyi lisäämään interleukiini-1␤ (IL-1␤), tuumorinekroositekijä-␣ (TNF-␣), makrofagien inhibitorinen proteiini-1␣ (MIP-1␣), makrofagien inhibitorinen proteiini-1␤ (MIP-1␤) eritystä, ja RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisissa soluissa (PBMC), joilla on kriittinen rooli synnynnäisessä immuunijärjestelmässä ja jotka muokkaavat adaptiivista immuniteettia. Tuloksemme viittaavat siihen, että HCP-2 voisi olla immuunijärjestelmän tehostajana.

**Tulos**

Houttuynia cordatan polysakkaridi HCP-2:n rakenteellinen karakterisointi ja immunomodulatorinen vaikutus.

**Esimerkki 1.2779**

Viime vuosikymmenen aikana Saharan eteläpuolisissa maissa on raportoitu kaikista tartuntataudeista, koska terveysrakenteet eivät ole kyenneet ennakoimaan tautipesäkkeitä. Kongon demokraattisen tasavallan kaltaisessa infrastruktuuriltaan heikossa maassa, jossa terveydenhuoltohenkilöstö ja laboratoriot ovat riittämättömiä, on vaikea reagoida nopeasti epidemian puhkeamiseen erityisesti maaseudulla. Koska Kongon demokraattisen tasavallan terveydenhuoltojärjestelmässä on kolme tasoa (syrjäinen, alueellinen ja kansallinen taso), terveystietojen tuottamisesta syrjäisellä tasolla aina kansalliselle tasolle, joka tekee päätöksen, tauti voi levitä moniin ihmisiin. Viestinnän puute saman terveysvyöhykkeen terveyskeskusten ja saman terveysprovinssin terveysvyöhykkeiden välillä ei edistä alueellista reagointia. Tässä artikkelissa, joka on laajennettu versio artikkelista [1], ehdotetaan hyvin laadittua ratkaisua tämän ongelman ratkaisemiseksi käyttämällä agenttikeskeistä lähestymistapaa, jonka avulla voidaan simuloimalla tutkia, miten prosessia voidaan parantaa. Uusi kokeilu kuvataan järjestämällä Kinshasan kaksikymmentäkahdeksan terveysvyöhykettä osoittamaan, miten niiden yhteistyö voi tarjota ainutlaatuisen terveystietolähteen kaikille sidosryhmille ja auttaa vähentämään tautien leviämistä. Kokeilu koskee myös 47 terveyskeskusta, 1 lääketieteellistä laboratoriota, 1 maakunnan terveysosastoa ja 4 nopeaa Riposte-ryhmää. Kinshasan maakunnan terveysosaston toimittamat simulaatiotiedot koskivat koleraepidemioita tammikuusta joulukuuhun 2017. Näiden agenttien välinen vuorovaikutus osoitti, että terveysalueen agentti voi automaattisesti hälyttää naapureitaan aina, kun hän kohtasi vahvistetun tautitapauksen. Tämä toimenpide voi vähentää taudin leviämistä, koska väestölle tarjotaan ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä. Nämä agenttien väliset vuorovaikutussuhteet ovat antaneet malleja, joita voidaan ehdottaa nykyiseen järjestelmään, jotta löydetään paras, joka voi auttaa vähentämään päätöksentekoaikaa. Terveydenhuollon saatavuus on suuri huolenaihe kehitysmaissa. Kongon demokraattinen tasavalta kuuluu köyhimpiin maihin sen HDI 1:n mukaan [2]. Huolimatta miljoonista hehtaareista peltoalaa, tämä valtava maa Keski-Afrikassa on 1 Inhimillisen kehityksen indeksi.

**Tulos**

Moniagenttipohjainen malli epidemioiden seurantaa varten Kongon demokraattisessa tasavallassa.

**Esimerkki 1.2780**

Isäntätekijänä PACT suojaa patogeeniselta influenssa A -virukselta olemalla vuorovaikutuksessa IAV-polymeraasin kanssa ja aktivoimalla IFN-I-vasteen. Sen tarkistamiseksi, tukahduttavatko IGE:t IAV:n replikaatiota PACT-riippuvaisella tavalla, havaittiin IAV:n RNA:n replikaatio, PACT:n ilmentyminen ja eIF2α:n fosforylaatio A549-soluissa, määritettiin IFNβ:n, PACT:n ja PKR:n tasot hiiren keuhkokudoksissa ja arvioitiin IAV-polymeraasin aktiivisuutta PACT:n heikentämissä soluissa. Tulokset osoittivat, että IGE:t lievittivät riittävästi soluvaurioita ja tukahduttivat IAV:n replikaatiota in vitro ja suojasivat hiiriä IAV:n aiheuttamilta vaurioilta ja tappavalta IAV-infektiolta. Nämä IAV:n vastaiset vaikutukset saattavat liittyä IVA-polymeraasin ja PACT:n välisen vuorovaikutuksen häiriintymiseen ja/tai PACT:stä riippuvaisen yliaktivoituneen IFN-I:n antiviraalisen vasteen estämiseen. Kaiken kaikkiaan havaintomme paljastavat uuden puolen mekanismeista, joilla IGE:t torjuvat influenssa A -virusta PACT-riippuvaisella tavalla.

**Tulos**

Fructus Gardeniae -kasvista uutettujen iridoidiglykosidien antiviraalinen aktiivisuus influenssa A -virusta vastaan tukahduttamalla viruksen RNA:n replikaatiota PACT-riippuvaisesti.

**Esimerkki 1.2781**

Uudelleenkombinaatio Coronaviridae-heimossa on dokumentoitu hyvin, ja sen uskotaan olevan osasyynä erilaisten koronaviruksen genotyyppien ja eri koronaviruslajien syntyyn ja kehittymiseen. Luonnossa esiintyvien koronavirusten rekombinaation yleisyydestä ja laajuudesta on kuitenkin vain vähän tietoa, erityisesti lintujen gammakoronavirusten osalta, sillä vasta äskettäin kalkkunan koronaviruksen syntymisen on katsottu johtuvan yksinomaan rekombinaatiosta. Tässä tutkimuksessa sekvensoitiin kahdeksan lintujen gammakoronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) isolaatin täyspitkät genomit ja analysoitiin ne yhdessä muiden GenBankista saatavilla olevien IBV:n täyspitkien genomien kanssa rekombinaation varalta. Kaikista analysoiduista sekvensseistä löytyi merkkejä rekombinaatiosta, ja ne jakautuivat koko genomiin. Eniten rekombinaatiota esiintyi genomin alueilla, jotka koodaavat muita kuin rakenneproteiineja 2, 3 ja 16 sekä rakenteellista piikkiglykoproteiinia. Havaitun rekombinaation laajuus viittaa siihen, että tämä voi olla yksi tärkeimmistä mekanismeista, joilla IBV:n geneettinen ja antigeeninen monimuotoisuus syntyy. Nämä tiedot osoittavat, että IBV:n rekombinaatiosta johtuvalla verkkomuotoisella evoluutiomuutoksella on todennäköisesti merkittävä rooli viruksen synnyssä ja sopeutumisessa, mikä johtaa uusiin geneettisiin virustyyppeihin ja -kantoihin.

**Tulos**

Uudelleenkombinaatio lintujen gammakoronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksessa

**Esimerkki 1.2782**

COVID-19-epidemia sai alkunsa Hubein maakunnan Wuhanin kaupungista joulukuussa 2019, ja se on levinnyt koko Kiinaan. Nopeasti kehittyvän epidemiologian ja taudinpurkauksen leviämisdynamiikan ymmärtäminen Hubein ulkopuolella antaisi ajantasaista tietoa interventiopolitiikan ohjaamiseksi. Keräsimme yksilöllisiä tietoja 8579 laboratoriossa vahvistetusta tapauksesta, jotka oli raportoitu virallisista julkisista lähteistä Hubein ulkopuolella Manner-Kiinassa 17. helmikuuta 2020 alkaen. Arvioimme tapausten demografisten ominaisuuksien ajallista vaihtelua ja keskeisiä tapahtumavälejä. Käytimme Bayesin lähestymistapaa arvioidaksemme nettolisäysluvun (Rt) dynamiikkaa maakuntatasolla.

**Tulos**

Uusien koronavirustautien kehittyvä epidemiologia 2019 ja paikallisen tartunnan mahdollinen keskeytyminen Hubein maakunnan ulkopuolella Kiinassa: kuvaileva ja mallintamistutkimus.

**Esimerkki 1.2783**

Monissa tartuntatautiprosesseissa, kuten uusissa zoonooseissa ja rokotteilla ehkäistävissä taudeissa, 0vR 0 v1 ja infektiot esiintyvät itsestään rajoittuvina änkyröivinä siirtoketjuina. Transmissiomekanismin ymmärtäminen on olennaisen tärkeää, jotta voidaan luonnehtia uusien tautien riskiä ja seurata spatio- ja aikadynamiikkaa. Menetelmillä, joilla R 0 ja tartunnan heterogeenisuuden aste voidaan päätellä änkyräketjutiedoista, on siis tärkeitä sovelluksia tautien seurannassa ja hallinnassa. Aiemmat tutkijat ovat käyttäneet ketjujen kokojakaumia R 0:n päättelemiseksi, mutta tartuttavuuden yksilötason vaihtelun asteen arvioimiseksi (jota mitataan hajontaparametrilla k) on yleensä tarvittu kontaktien jäljitystietoja. Hyödyntämällä haarautumisprosessiteoriaa sekä negatiivista binomijakaumaa jälkeläisten jakaumaa osoitamme, miten maksimaalisen todennäköisyyden estimointia voidaan soveltaa ketjukokotietoihin sekä R 0:n että heterogeenisuutta kuvaavan hajontaparametrin päättelemiseksi. Vaikka R 0:n suurimman todennäköisyyden arvo on yksinkertainen funktio keskimääräisestä ketjukoosta, siihen liittyvät luottamusvälit riippuvat päätellystä siirtoheterogeenisuuden asteesta. Kuten Kongon demokraattisesta tasavallasta saatujen apinarokkotietojen osalta osoitettiin, tämä vaikuttaa siihen, milloin R 0:n tilastollisesti merkittävä muutos on havaittavissa. Lisäksi sallimalla superspreading-tapahtumat k:n päättely siirtää kynnysarvoa, jonka ylittyessä siirtoketjua olisi pidettävä poikkeavan suurena tietyllä R 0 -arvolla (mikä vähentää väärien hälytysten todennäköisyyttä taudinaiheuttajan sopeutumisesta). Apinarokkoa koskeva analyysimme selventää myös eri tapoja, joilla puutteellinen havainnointi voi vaikuttaa siirtoparametrien päättelyyn, ja korostaa tarvetta arvioida kvantitatiivisesti, vääristääkö havainnointi todennäköisesti merkittävästi tuloksia.

**Tulos**

R 0:n ja lähetyksen heterogeenisuuden päättely änkyräketjujen kokojakaumasta.

**Esimerkki 1.2784**

Taustaa: Ylähengitysteiden virusinfektiot aiheuttavat astman pahenemisvaiheita lapsilla. Luonnollisten flunssatulehdusten vaikutusta astmaa sairastaviin lapsiin yhteisössä, erityisesti riskialttiissa kaupunkiympäristössä, ei kuitenkaan ole määritelty yhtä hyvin. Tavoite: Oletimme, että lapsilla, joilla on runsaasti oireita aiheuttava ylähengitysteiden virusinfektio, on heikentynyt hengitysteiden toiminta ja suurempi hengitysteiden tulehdus kuin lapsilla, joilla on viruspositiivinen vähäoireinen sairaus tai virusnegatiivinen ylähengitysteiden oireilu. Menetelmät: Tutkimme 53 astmaa sairastavaa lasta Detroitista, Michiganista, suunniteltujen seurantajaksojen ja itse ilmoitettujen hengitystiesairauksien aikana 1 vuoden ajan. Arvioitiin oirepistemäärä, spirometria, uloshengitetyn typpioksidin (FeNO) osuus ja nenän aspiraatin biomarkkerit sekä viruksen nukleiinihappo ja rinoviruksen (RV) kopiomäärä. Tulokset: Kerätyistä 658 aspiraatista 22,9 % valvontanäytteistä ja 33,7 % hengitystiesairauksista oli viruspositiivisia. Verrattuna virusnegatiiviseen oireettomaan tilaan vakavaa flunssaa sairastavilla lapsilla (oireiden pistemäärä ≥ 5) oli pienentynyt pakotettu uloshengitysvirtaus 25-75 % keuhkotilavuudesta (FEF 25-75 % ), korkeampi nenän C-X-C-motiivin kemokiiniligandin (CXCL)-10 ja melanooman erilaistumiseen liittyvän proteiinin 5 ekspressio ja korkeampi CXCL8:n, CXCL10:n ja C-C-motiivin kemokiiniligandien (CCL)-2, CCL4, CCL20 ja CCL24:n proteiinien runsaus. Lapsilla, joilla oli lievä (oireiden pistemäärä 1-4) ja oireeton infektio, oli normaali hengitysteiden toiminta ja vähemmän biomarkkerien kohoumia. Virusnegatiiviset flunssan kaltaiset sairaudet osoittivat lisääntynyttä FeNO:ta, vähäistä biomarkkerien kohoamista ja normaalia ilmavirtausta. RV-kopiomäärä oli yhteydessä nenän kemokiinitasoihin mutta ei oirepisteytykseen. Johtopäätökset: Kaupunkilaislasten, joilla on astma ja joilla on runsaasti oireita aiheuttava hengitystievirusinfektio, FEF-arvot ovat 25-75 % pienemmät ja nenän biomarkkerien kohoumat ovat suuremmat kuin lapsilla, joilla on lievä tai oireeton infektio tai virusnegatiivinen sairaus.

**Tulos**

Yhteisön hengitystieinfektioiden vaikutus astmaa sairastaviin kaupunkilaislapsiin.

**Esimerkki 1.2785**

Filovirukset Ebolavirus ja Marburgvirus kuuluvat tappavimpiin ihmisiin tarttuviin viruspatogeeneihin, jotka aiheuttavat uusia tauteja, joiden kuolettavuus on joissakin taudinpurkauksissa jopa 90 prosenttia. Näiden virusten lisääntymissyklit koostuvat lukuisista monimutkaisista molekulaarisista prosesseista ja vuorovaikutuksista ihmisisäntänsä kanssa, ja yksi keskeinen piirre on keino, jolla syntymässä olevat virionit poistuvat isäntäsoluista ja leviävät uusiin soluihin ja lopulta uuteen isäntään. Tässä katsauksessa keskitytään nykytietämykseen filovirusten poistumisesta ja siihen liittyvistä virus- ja isäntätekijöistä ja -prosesseista. Viruksen sisällä nämä tekijät koostuvat tärkeimmästä matriisiproteiinista, virusproteiini 40:stä (VP40), joka on välttämätön ja riittävä viruspartikkelin vapautumiselle, sekä nukleokapsidista ja glykoproteiinista, jotka ovat vuorovaikutuksessa VP40:n kanssa edistääkseen egressiä. Isäntäsolussa filovirukset kaappaavat joitakin proteiineja virionin budding-kapasiteetin lisäämiseksi, joihin kuuluvat E3-ubikitiiniligaasiperheen jäsenet ja kuljetukseen tarvittavat endosomaaliset lajittelukompleksit (endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT) -reitin jäsenet, kun taas toiset, kuten tetheriini, estävät viruksen egressiä. Näiden viruspartikkelien egressiä säätelevien molekyylivuorovaikutusten ymmärtäminen tarjoaa tärkeän mahdollisuuden tunnistaa uusia kohteita viruslääkkeiden kehittämiseksi filovirusinfektioiden ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi.

**Tulos**

virukset Ebola- ja Marburg-viruksen etenemistä säätelevät isäntä- ja virusproteiinit

**Esimerkki 1.2786**

Neutraloivien monoklonaalisten IgG:iden ja niiden Fab-fragmenttien affiniteettia on mitattu ensimmäistä kertaa A-tyypin influenssaviruksen kuorella pintaplasmoniresonanssilla (SPR) ja BIAlite'' -laitteella. Tasapainovakiot voitiin laskea neljälle viidestä testatusta mAb:stä. Nämä olivat nanomolaarista aluetta. Järjestys oli hyvin samanlainen kuin affiniteetti-ELISA:lla (tasapainojärjestelmä), mutta kuten muutkin ovat havainneet, affiniteetit olivat 2 kertaa pienemmät SPR:llä mitattuna (virtausjärjestelmä). Tietoja ei saatu mAb HC58:sta, vaikka sillä oli yksi korkeimmista affiniteeteista ELISA-muodossa, ja se oli 2-kertainen toiseen mAb:hen (HCIO) verrattuna, joka antoi hyviä tietoja SPR:llä mitattuna. Tämä saattaa liittyä sen sitoutumisen suuntautumiseen virionin pinnalla. Fabien K d,J ,<I' oli vain 3-lo-kertainen verrattuna niiden IgG:hen. Alhaisimman affiniteetin IgG:n (HClO) Fabia ei voitu mitata, mahdollisesti siksi, että se alitti havaitsemiskynnyksen.

**Tulos**

Pintaplasmonien avulla määritetään koko vaipallisten (influenssa A) virionien IgG- ja Fab-resonanssin affiniteetit.

**Esimerkki 1.2787**

Taustaa: Ihmisen rinovirukset (HRV) ovat hyvin tunnettu syy pitkäaikaishoitokodin (LTCH) hengitystiesairauksien puhkeamiseen. Kyseisten HRV-tyyppien molekyyliepidemiologiasta on kuitenkin vain vähän tietoa. Tavoitteet: Määrittää, johtuiko pitkäaikaisessa hoitolaitoksessa esiintynyt laaja hengitystiepidemia yhdestä ainoasta HRV-tyypistä, ja kuvata epidemiasta aiheutuneet kliiniset vaikutukset. Tutkimusasetelma: Nenänielun pyyhkäisynäytteet kerättiin asukkailta, joilla oli yksi tai useampi seuraavista oireista: kuumetta, yskää, nuhaa tai tukkoisuutta. Näytteet tutkittiin multipleksi-PCR:llä käyttäen ResPlex II -määritystä. HRV:n suhteen positiiviset näytteet toimitettiin genotyypin määrittämistä varten osittaisen sekvenssianalyysin avulla, jossa analysoitiin 5 translaatiota vailla oleva (UTR) ja virusproteiinin (VP) 1 kapsidialueet. Tulokset: Seulotuista 71:stä 56 asukasta oli positiivisia HRV:n suhteen 5,5 viikkoa kestäneen taudinpurkauksen aikana; 27 terveydenhuollon työntekijällä oli myös hengitystieoireita. Kolme asukasta siirrettiin sairaalaan ja kaksi kuoli. Tartunta koski seitsemää yksikköä pitkäaikaishoitolaitoksen kahdessa osastossa, mikä johti 3152,5 asukkaan yksikön sulkemispäiviin. Kolme eri HRV-genotyyppiä tunnistettiin, mutta HRV-A1 hallitsi. Päätelmät: Tämä laaja HRV-epidemia LTCH:n asukkaiden ja hoitohenkilökunnan keskuudessa liittyi huomattavaan asukkaiden ja henkilökunnan sairastavuuteen sekä merkittäviin yksiköiden sulkemisiin. Aiheeseen liittyi useita HRV-tyyppejä, mutta HRV-A1-tyyppi oli hallitseva, mikä edellyttää virulenssin ja tartunnan leviämisen virustekijöiden lisätutkimuksia.

**Tulos**

Ihmisen rinoviruksen useiden genotyyppien yhteislevinneisyys veteraanien pitkäaikaishoitokodissa puhjenneen laajan hengitystiesairauden aikana.

**Esimerkki 1.2788**

Tausta Euroopan etniset vähemmistöt, kuten kiinalaiset, saattavat tarvita erityistä strategiaa uusiin tartuntatauteihin liittyvässä riskiviestinnässä. Jotta heidät voitaisiin saada mukaan varotoimiin, on tärkeää tuntea heidän tietolähteensä, tietonsa ja terveysuskomuksensa. Tarkoitus Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia SARSiin ja lintuinfluenssaan liittyvien tietolähteiden käyttöä, tietoa ja terveysuskomuksia kiinalaisten keskuudessa Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja Alankomaissa sekä tehdä vertailuja näiden maiden väestöön. Menetelmä 300 brittiläiselle/hollantilaiselle kiinalaiselle itse tehdyn kyselylomakkeen tuloksia verrattiin tietoihin, jotka saatiin tietokoneavusteisesta puhelinkyselystä väestölle (n=800). Tulokset Brittiläiset/hollantilaiset kiinalaiset saivat eniten tietoa uusista sairauksista perheeltä ja ystäviltä, sitten kiinalaisista tiedotusvälineistä ja brittiläisestä/hollantilaisesta televisiosta. He luottivat yleisryhmää vähemmän lääkäriin, valtion virastoihin ja kuluttajien/potilaiden eturyhmiin. Heidän tietämyksensä SARSista oli korkea. He kokivat SARSin ja lintuinfluenssan uhan vähäisemmäksi kuin väestöryhmät yleensä, koska he kokivat sen vakavuuden vähäisemmäksi. Heillä oli SARSia ja lintuinfluenssaa koskevat korkeammat itsetehokkuususkomukset. Johtopäätökset Jos Kiinassa puhkeaa uusia SARS- tai lintuinfluenssaepidemioita, Yhdistyneen kuningaskunnan ja Alankomaiden paikallisviranomaiset voivat parhaiten tavoittaa kiinalaiset epävirallisten verkostojen ja brittiläisen/hollantilaisen television välityksellä ja samalla pyrkiä parantamaan luottamusta hallituksen antamiin tietoihin. Viestinnässä on kiinnitettävä eniten huomiota taudin vakavuuteen eikä niinkään alttiuteen.

**Tulos**

SARSiin ja lintuinfluenssaan liittyvät tietolähteet ja terveysuskomukset Yhdistyneen kuningaskunnan ja Alankomaiden kiinalaisyhteisöissä verrattuna kyseisten maiden väestöön yleensä.

**Esimerkki 1.2789**

Koronaviruksen glykoproteiinien El ja E2 hiilihydraattipitoisuudet on analysoitu. E2:lla on monimutkaisia ja mannoosirikkaan tyyppisiä oligosakkaridien sivuketjuja, jotka on liitetty N-glykosidisidoksin polypeptidiin. E2:n glykosylaatio käynnistyy ko-translationaalisella tasolla, ja sitä estävät tunikamysiini, 2deoksi-glukoosi ja 2-deoksi-2-fluoroglukoosi. Näin ollen E2 kuuluu glykoproteiinityyppiin, jota esiintyy monissa muissakin vaipallisissa viruksissa. El sen sijaan edustaa erilaista glykoproteiiniluokkaa. Seuraavat havainnot osoittavat, että sen hiilihydraattisivuketjuissa on O-glykosidir-sidoksia. (1) El:n sisältämät sokerit ovat ,Vacrtylglukosamiini, N-aset,ygalaktosamiini, galaktoosi ja neuramiinihappo : mannoosi ja fukoosi puuttuvat. (2) Sivuketjut voidaan poistaa ,!eliminoimalla. (3) El:n glykosylaatio ei ole herkkä yhdisteille, jotka häiritsevät ,Vglykosylaatiota. El on ensimmäinen analysoitu virusglykoproteiini, joka sisältää vain O-glykosidisidoksia. Koronavirukset ovat siksi sopiva mallijärjestelmä tämäntyyppisten glykoproteiinien biosynteesin ja prosessoinnin tutkimiseen. cw,22-2~:~6/~1/~~~0~93-18 ~02.00/0 Q 1981 Academic Press Inc. (London) Ltd. (Lontoo).

**Tulos**

Coronaviruksen glykoproteiini El, uudenlainen viruksen glykoproteiini

**Esimerkki 1.2790**

Seurataksemme oseltamiviirille vastustuskykyisiä A(H1N1)-influenssaviruksia (ORV:t), joilla on H275Y neuraminidaasissa (NA), Japanissa kahden influenssakauden aikana analysoimme 3216 kliinistä näytettä NA-sekvensoinnilla ja/tai NA-inhibitiomäärityksellä. ORV:iden kokonaistiheys oli 2,6 % (45/1 734) kaudella 2007-08 ja 99,7 % (1 477/1 482) kaudella 2008-09, mikä osoittaa ORV:iden merkittävää lisääntymistä Japanissa yhden influenssakauden aikana. Kauden 2007-08 ORV:iden NA-geeni jakautui kahteen eri sukulinjaan D354G-substituution perusteella, kun taas kauden 2008-09 ORV:iden NA-geeni jakautui yhteen sukulinjaan. NA:n estomääritys ja M2-sekvensointi osoittivat, että lähes kaikki ORV:t olivat herkkiä zanamiviirille ja amantadiinille. Hemagglutinaation estotesti osoitti, että ORV:t olivat antigeenisesti samankaltaisia kuin rokotekanta A/Brisbane/59/2007 rokotekanta 2008-09. Tietomme osoittavat, että nykyinen rokote tai tsanamiviiri ja amantadiini ovat tehokkaita viimeaikaisia ORV:itä vastaan, mutta jatkuva seuranta on edelleen tarpeen.

**Tulos**

Oseltamiviirille vastustuskykyiset A(H1N1)-influenssavirukset influenssakausien 2007-2009 aikana, Japani Influenssavirusten valvontaa Japanissa käsittelevä työryhmä 1

**Esimerkki 1.2791**

Taustaa. Monoklonaalisilla vasta-aineilla (MAb) tehtävä immunoterapia tarjoaa turvallisia keinoja infektioiden ehkäisyyn elinsiirron jälkeen sekä syöpäsairauksien ja autoimmuunisairauksien hoitoon. MAb 201 on vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä SARS-CoV-koronavirus (severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus, SARS-CoV) -spesifinen MAb, joka estää viruksen replikaation käynnistymisen in vitro ja estää viruksen replikaation in vivo, kun sitä annetaan ennaltaehkäisevästi. MAb 201:n tehoa SARSin hoidossa arvioitiin kultaisilla syyrialaisilla hamstereilla, jotka ovat eläinmalli, jossa SARS-CoV:n replikaatio on korkealla tasolla ja jossa esiintyy infektioon liittyviä vakavia patologisia muutoksia, kuten pneumoniittia ja keuhkojen konsolidoitumista. Menetelmät. Kultaisia syyrialaisia hamstereita, joihin oli inokuloitu SARS-CoV:tä intranasaalisesti, hoidettiin eri annoksilla MAb 201:tä tai merkityksettömällä MAb:llä 24 tuntia inokulaation jälkeen. Hamsterit lopetettiin 2-7 päivän kuluttua tartunnasta, ja niiden keuhkot kerättiin virustitterien ja patologisten löydösten arviointia varten. Tulokset. Altistumisen jälkeinen hoito MAb 201:llä voi lievittää virustaakkaa ja siihen liittyviä patologisia löydöksiä SARS-CoV-infektion kultaisen syyriankorentohamsterin mallissa. Kun hamsteria on hoidettu MAb 201:llä, sen virustaakka vähenee -50 % kudosviljelyssä saaduista infektioannoksista grammaa kudosta kohti, ja myös siihen liittyvien patologisten löydösten, kuten interstitiaalisen pneumoniitin ja konsolidoinnin, vakavuus vähenee huomattavasti. 2,4 3,9 10 10. Päätelmät. Onnistuneen altistumisen jälkeisen MAb 201 -hoidon osoittaminen eläinmallissa, jossa viruksen replikaatio ja siihen liittyvät keuhkojen patologiset löydökset ilmenevät, viittaa siihen, että MAb 201 voi olla hyödyllinen SARSin torjuntakeinojen arsenaalissa. Vuoden 2002 lopulla vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus (SARS-CoV) tunnistettiin SARS-virukseksi.

**Tulos**

Hoito vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvällä koronavirusneutraloivalla ihmisen monoklonaalisella vasta-aineella vähentää taudin vakavuutta ja viruskuormitusta kultaisilla syyrialaisilla hamstereilla.

**Esimerkki 1.2792**

Taustaa: Airways progenitors voi olla mukana alkion synnyssä ja keuhkojen korjauksessa. Näiden tärkeiden populaatioiden karakterisointi voi mahdollistaa uusien terapeuttisten aineiden kehittämisen akuuttien tai kroonisten keuhkosairauksien hoitoon. Tässä tutkimuksessa pyrimme toteamaan bronkioloalveolaaristen esiasteiden esiintymisen lampaan keuhkoissa ja luonnehtimaan niiden potentiaalia erilaistua erikoistuneiksi soluiksi. Tulokset: Keuhkojen soluja tutkittiin immunohistokemiallisin menetelmin keuhkojen pakastepoikkileikkeistä. Immunosytokemiaa ja virtaussytometriaa tehtiin ex vivo johdetuista keuhkosoluista. Bronkioloalveolaariset esiasteet tunnistettiin CCSP:n, SP-C:n ja CD34:n yhteisekspression perusteella. Dissosioitujen keuhkojen solususpensioissa esiintyi ex vivo pieni CD34 pos /SP-C pos /CCSP pos -solupopulaatio (0,33 % ± 0,31 %). Käyttämällä CD34:n magneettista positiivista solulajittelua erilaistumattomat SP-C pos /CCSP pos -solut puhdistettiin (>80 %) ja niitä pidettiin viljelyssä. Synteettisiä väliaineita ja erilaisia solunulkoisia matriiseja käyttäen SP-C pos /CCSP pos -solut erilaistuivat joko klubisoluiksi (aiemmin Clara-soluiksi kutsutut solut) tai alveoliepiteelin tyypin II soluiksi. Lisäksi nämä ex vivo ja in vitro johdetut bronkioloalveolaariset esiasteet ekspressoivat NANOGia, OCT4:ää ja BMI1:tä, jotka on kuvattu erityisesti esiasteissa tai kantasoluissa ja keuhkojen kehityksen aikana. Raportoimme ensimmäistä kertaa suuressa eläimessä sellaisten bronkioloalveolaaristen esiasteiden olemassaolosta, joilla on kaksoisdifferentioitumispotentiaali ja jotka ilmentävät erikoistuneita geenejä. Nämä lampaiden äskettäin kuvatut solupopulaatiot voivat olla osallisina keuhkojen uudistumisessa vaurioiden jälkeen tai sairauksien, kuten syöpien, kehittymisessä.

**Tulos**

Karitsojen keuhkojen esiasteet voivat erilaistua erikoistuneiksi alveolaarisiksi tai keuhkoputkien epiteelisoluiksi.

**Esimerkki 1.2793**

Asbestille altistuminen on tunnettu keuhkosyövän riskitekijä. Vaikka viimeaikaisissa genominlaajuisissa assosiointitutkimuksissa (GWAS-tutkimuksissa) on löydetty joitakin uusia keuhkosyöpäriskiin vaikuttavia lokuksia, vain harvoissa tutkimuksissa on käsitelty genominlaajuisia geenin ja ympäristön välisiä vuorovaikutuksia. Määrittääksemme geenien ja asbestin väliset vuorovaikutukset keuhkosyöpäriskissä teimme genomin laajuisia geenien ja ympäristön välisiä vuorovaikutusanalyysejä yksittäisten nukleotidipolymorfismien (SNP), geenien ja polkujen tasolla käyttäen julkaistua Texasin keuhkosyöpä GWAS-tietokantaamme. Tämä tietokokonaisuus sisälsi 317 498 SNP:tä 1154 keuhkosyöpätapauksesta ja 1137 syövästä vapaasta kontrolliryhmästä. Alkuperäiset SNP-tason P-arvot geneettisten varianttien ja itse raportoidun asbestialtistuksen välisille vuorovaikutuksille arvioitiin ehdottomilla logistisilla regressiomalleilla, joissa ikä, sukupuoli, tupakointistatus ja pakkausvuodet oli korjattu. Merkittävimmän SNP:n rs13383928 P-arvo oli 2,17 × 10 -6 , mikä ei saavuttanut genomin laajuista tilastollista merkitsevyyttä. Käyttämällä monipuolista geenipohjaista testimenetelmää havaitsimme, että merkittävin geeni oli C7orf54, joka sijaitsee 7q32.1:ssä (P = 8,90 × 10 -5 ). Mielenkiintoista oli, että suurin osa muista merkittävistä geeneistä sijaitsi 11q13:ssa. Kun käytimme parannettua geenijoukkojen rikastamisanalyysimenetelmää, havaitsimme, että Fas-signalointireitti ja antigeenien prosessointi- ja esityspolku olivat merkittävimmät (nimellinen P < 0,001; väärien löydösten määrä < 0,05) 250 polun joukossa, jotka sisälsivät 17 572 geeniä. Uskomme, että analyysimme on pilottitutkimus, joka kuvaa ensimmäistä kertaa geenien ja asbestin vuorovaikutusta keuhkosyöpäriskissä SNP:iden, geenien ja polkujen tasolla. Tuloksemme viittaavat siihen, että immuunitoiminnan säätelyyn liittyvät polut voivat olla mekanistisesti mukana asbestiin liittyvässä keuhkosyöpäriskissä.

**Tulos**

Genominlaajuinen geenin ja ympäristön vuorovaikutusanalyysi asbestialtistumisen vaikutuksesta keuhkosyöpäalttiuteen.

**Esimerkki 1.2794**

Taustaa: On kuitenkin vain vähän tietoa sACE2:n aktiivisuuden muutoksista verenpainetaudissa, johon liittyy uhkaava sydämen vajaatoiminta, ja käänteisessä remodelingissä. Menetelmät, tulokset: Systolista HF:ää sairastavia potilaita (NYHAII-IV, jotka oli otettu mukaan sydämen resynkronisaatiohoitoon, CRT, n = 100) verrattiin hypertensiopotilaisiin (n = 239) ja terveeseen kohorttiin (n = 45), joilla oli säilynyt ejektiofraktio (EF.50 %), yhden keskuksen prospektiivisessa kliinisessä tutkimuksessa. Sydämen vajaatoimintapotilaiden tila tarkistettiin ennen ja jälkeen CRT:n. Biokemialliset (ACE- ja sACE2-aktiivisuus, ACE-pitoisuus) ja kaikukardiografiset parametrit (EF, vasemman kammion enddiastolinen (EDD) ja endosystolinen halkaisija (ESD) sekä dP/dt) mitattiin. sACE2-aktiivisuus korreloi negatiivisesti EF:n kanssa ja positiivisesti ESD:n ja EDD:n kanssa kaikissa potilasryhmissä, kun taas terveessä kohortissa se oli riippumaton. sACE2-aktiivisuus oli jo suurentunut hypertensiivisessä ryhmässä, jossa havaittiin merkkejä lähestyvästä sydämen vajaatoiminnasta (hieman alentunut EF ja tuskin suurentuneet NT-proBNP-tasot). sACE2-aktiivisuus lisääntyi edelleen potilailla, joilla oli lopullinen sydämen vajaatoiminta (EF 50 %), kun taas sACE2-aktiivisuus väheni sydämen vajaatoiminnan parantuessa CRT:n jälkeen (käänteinen remodeling). Seerumin angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) pitoisuudet olivat alhaisemmat sairastuneissa populaatioissa, mutta ne eivät korreloineet voimakkaasti kaikukardiografisten parametrien kanssa. Päätelmät: Liukoinen ACE2-aktiivisuus näyttää olevan biomarkkeri sydämen vajaatoiminnassa ja verenpainetaudissa, jossa sydämen vajaatoiminta saattaa olla uhkaava. Tietomme viittaavat siihen, että sACE2 osallistuu verenpainetaudin ja sydämen vajaatoiminnan patomekanismiin. Sitaatti: Ú ri K, Fagyas M, Mányiné Siket I, Kertész A, Csanádi Z, et al. (2014) New Perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) IV: Circulating ACE2 as a Biomarker of Systolic Dysfunction in Human Hypertension and Heart Failure. PLoS ONE 9(4): e87845.

**Tulos**

Reniini-angiotensiini- ja aldosteronijärjestelmän (RAAS) uudet näkökulmat IV: kiertävä ACE2 ihmisen verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan systolisen toimintahäiriön biomarkkeri

**Esimerkki 1.2795**

PA-X on influenssa A -viruksiin (IAV) kuuluva fuusioproteiini, joka yhdistää PA-geenin N-terminaaliset 191 aminohappoa ja ribosomaalisen kehyksensiirtotuotteen, joka pidentyy 41 tai 61 aminohappoon. Sen jälkeen, kun se löydettiin vuonna 2012, tälle pienelle proteiinille on liitetty useita toimintoja, mukaan lukien prosessi, jossa laajalle levinnyt proteiinisynteesi infektoituneissa isäntäsoluissa pysäytetään (ns. isännän poiskytkentä) ja viruksen replikaatiota, polymeraasiaktiivisuutta, viruksen aiheuttamaa solujen apoptoosia, PA:n ydinalueen lokalisaatiota ja virulenssia muokataan. Monet sen ehdotetuista toiminnoista voivat kuitenkin olla kanta-, alatyyppi, isäntä- tai solulinjakohtaisia. Tässä katsauksessa kuvaamme aluksi PA-X:n hyvin määriteltyä globaalia isännän sammutuskykyä ja sen taustalla olevia mahdollisia mekanismeja. Seuraavaksi tarkastelemme PA-X:n roolia isännän synnynnäisten ja hankittujen immuunivasteiden moduloinnissa. Sen jälkeen keskustelemme järjestelmällisesti PA-X:n roolista eri alatyyppien ja isäntäperäisten influenssavirusten virulenssin moduloinnissa ja lopuksi luomme yleiskatsauksen tutkimustuloksiin, joita on saavutettu PA-X:n kanssa vuorovaikutuksessa olevien isäntäsolukumppaneiden tunnistamisessa. Löytääksemme mahdollisia johtolankoja PA-X:n erilaisista vaikutuksista viruksen virulenssin moduloinnissa keskitymme arvioimaan systeemisesti eri viruksen alatyyppien ja isäntien PA-X:n polymorfismeja, mukaan luettuina lintu- ja ihmisvirukset H5N1, H5N6, H9N2 ja H7N9. Lopuksi esitämme ehdotuksen tämän tärkeän proteiinin mahdollisista tulevista tutkimussuunnista.

**Tulos**

PA-X: influenssa A -viruksen patogeenisuuden ja isännän immuunivasteen keskeinen säätelijä.

**Esimerkki 1.2796**

Varhaiselämän aikana immuunijärjestelmän tehtävänä on siirtyä suhteellisen suojatusta ympäristöstä ympäristöön, jossa se kohtaa monenlaisia vaarattomia antigeenejä ja vaarallisia taudinaiheuttajia. Kehittyvän immuunijärjestelmän kypsymättömyys ja erityisesti T-lymfosyyttien erilainen toiminta varhaiselämässä on vaikuttanut lisääntyneeseen infektioalttiuteen. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että varhaiselämän immuunivasteet suuntautuvat rajoitettuun tulehdukseen ja atopiaan; on kuitenkin yhä enemmän näyttöä siitä, että tällaiset vasteet ovat kontekstista ja kudoksesta riippuvaisia. Imeväisikäisten T-soluvasteiden säätely, erilaistuminen ja ylläpito, erityisesti kudosjakautumisen osalta, tunnetaan edelleen huonosti. Se, miten kudosympäristö vaikuttaa varhaisvaiheen immuunivasteisiin ja syntyykö paikallisia suojaavia immuunimuistisolujen osajoukkoja, on nouseva tutkimusalue. Koska hengitysteihin ja ruoansulatuskanaviin vaikuttavat tartuntataudit ovat maailmanlaajuisesti imeväisten ja pienten lasten johtava sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy, paikkasidonnaisen immuniteetin syvempi ymmärtäminen on olennaisen tärkeää näihin haasteisiin vastaamiseksi. Tässä tarkastelemme T-soluvasteiden nykyisiä paradigmoja imeväisikäisenä, kun ne liittyvät kudospaikannukseen, ja keskustelemme vaikutuksista rokotteiden ja terapeuttisten aineiden kehittämiseen.

**Tulos**

T-soluvasteiden jakautuminen kudoksiin varhaiselämän aikana

**Esimerkki 1.2797**

b r a z i l i a n j o u r n a l o f m i c r o b i o l o g y 4 9 (2 0 1 8) 790-794 h t t p : / / / w w w . b j m i c r o b i o l . c o m . b r / Distemper Parvovirus Diarrhea Dog Co-infection a b s t r a c t Vaikka rokotteiden käyttö on saanut koirien suolistosairaudet kuriin monissa kehittyneissä maissa, rokotuskattavuus on Brasiliassa edelleen optimaalinen. Rokottamattomien koirien populaatio on suuri, ja ripuliin liittyvien virusten tunnistamisesta on tehty vain vähän tutkimuksia. Tilanteen korjaamiseksi 325 koiran ulostenäytteet analysoitiin polymeraasiketjureaktiolla yleisten suolistovirusten, kuten koiran adenoviruksen (CAdV), koiran koronaviruksen (CCoV), koiran distemperiviruksen (CDV), koiran rotaviruksen (CRV) ja lihansyöjäprotoparvovirus 1:n (koiran parvovirus 2; CPV-2) havaitsemiseksi. Vähintään yksi näistä lajeista havaittiin 56,6 prosentissa (184/325) näytteistä. Virukset, joita havaittiin useimmin joko ripuloivissa tai ei-ripuloivissa koiran ulosteissa, olivat CPV-2 (54,3 % positiivisista näytteistä), CDV (45,1 %) ja CCoV (30,4 %), ja seuraavina olivat CRV (8,2 %) ja CAdV (4,9 %). Suurimmassa osassa positiivisista näytteistä (63 %) havaittiin vain yksi taudinaiheuttaja, mutta 37 prosentissa positiivisista näytteistä esiintyi samanaikaisia infektioita, joihin kuuluivat pääasiassa CDV ja CPV-2. Tässä esitetyt tiedot voivat parantaa kliinistä tietämystä alueilla, joilla rokotuskattavuus on heikko, ja ne korostavat tarvetta parantaa kotikoirien näiden tartuntatautien valvontamenetelmiä.

**Tulos**

Eläinlääketieteellinen mikrobiologia Rokotuskattavuudeltaan heikossa koirapopulaatiossa esiintyvien suolistovirusten tunnistaminen.

**Esimerkki 1.2798**

Ottaen huomioon korkean kuolleisuusasteen (yli 50 %) ja mahdollisen henkilöiden välisen tartunnan vaaran, erittäin patogeeninen lintuinfluenssa (HPAI) H5N1-epidemia on edelleen merkittävä uhka ihmisille. γδ T-solut, jotka osallistuvat isännän immuunipuolustuksen etulinjaan, osoittavat immuunivasteessaan sekä synnynnäisiä että adaptiivisia ominaisuuksia, ja niillä on voimakas antiviraalinen aktiivisuus erilaisia viruksia vastaan. γδ T-solujen rooli HPAI H5N1 -virusinfektiossa on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että γδ T-soluilla oli ratkaiseva suojaava tehtävä HPAI H5N1 -virusinfektion torjunnassa. HPAI H5N1 -virukset pystyivät suoraan aktivoimaan γδ T-soluja, mikä johti lisääntyneeseen CD69-ekspressioon ja IFN-γ-eritykseen. Tärkeää on, että HPAI H5N1 -viruksen hemagglutiniini- (HA-) proteiinien trimeeri mutta ei monomeeri pystyi suoraan aktivoimaan γδ T-soluja. HA:n aiheuttama γδ T-solujen aktivaatio oli riippuvainen sekä sialiinihapporeseptoreista että HA:n glykosylaatiosta, ja tämä aktivaatio voitiin estää fosfataasi-kalsineuriinin estäjällä syklosporiini A:lla mutta ei fosfatidyyliinositoli-3-kinaasin (PI3-K) estäjillä wortmanniinilla ja LY294002:lla. Löydöksemme antavat lisätietoa γδ T-solujen välittämien synnynnäisten ja adoptiivisten immuunivasteiden taustalla olevasta mekanismista HPAI H5N1 -virusinfektiota vastaan, mikä auttaa kehittämään uusia terapeuttisia strategioita H5N1-infektion hoitoon tulevaisuudessa.

**Tulos**

γδ T-soluilla on suojaava tehtävä erittäin patogeenisessa lintujen H5N1-influenssa A -virusinfektiossa.

**Esimerkki 1.2799**

Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) on coronavirus, joka aiheuttaa porsaille vakavaa ripulia ja kuolemaan johtavaa kuivumista. Yleisesti ottaen probioottiset lisäravinteet voisivat parantaa toipumista ja suojata porsaita suolistopatogeeneiltä. Seitsemän paikallista maitohappobakteeria (LAB) (Ent. faecium 79N ja 40N, Lact. plantarum 22F, 25F ja 31F, Ped. acidilactici 72N ja Ped. pentosaceus 77F) sian ulosteesta on hyvin karakterisoitu erittäin potentiaalisiksi probiooteiksi. Soluvapaiden supernatanttien (CFS) ja elävien LAB:ien antiviraalista aktiivisuutta arvioitiin synkuboimalla niitä Vero-soluissa ja haastamalla ne Thaimaassa sioista eristetyn PEDV-pandemian kantaan. Solujen eloonjääminen ja viruksen estäminen määritettiin sytopaattisen vaikutuksen (CPE) vähenemismäärityksellä ja vahvistettiin immunofluoresenssilla. CFS-laimennos (pH 6,3-6,8) ei osoittanut sytotoksisuutta Vero-soluissa 1:16:ssa, ja siksi sitä käytettiin laimennoksena viruslääkemäärityksissä. Kaikkien Lact. plantarum -kantojen laimennettu CFS osoitti antiviraalista vaikutusta PEDV:tä vastaan; samaa antiviraalista vaikutusta ei kuitenkaan voitu havaita Ent. faecium- ja Pediococcus-kannoilla. Kilpailevassa kokeessa vain elävä Lact. plantarum 25F ja Ped. pentosaceus 77F osoittivat CPE:n vähentävän virustartunnan saaneita soluja <50 %:iin havaitusta kenttäalasta. Tässä tutkimuksessa todettiin, että kaikkien testattujen laktobasillien CFS ja elävät Lact. plantarum (22F ja 25F) ja Pediococcus-kannat 72N ja 77F pystyivät vähentämään Thaimaassa sioista peräisin olevan PEDV:n pandemiakannan infektoituvuutta kohteena olevissa Vero-soluissa.

**Tulos**

Thaimaalaisista sioista eristettyjen soluttomien supernatanttien ja elävien maitohappobakteerien suojaava vaikutus sikojen epidemiaripuliviruksen pandemiakantaa vastaan.

**Esimerkki 1.2800**

Kymmenen vuotta vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän epidemian jälkeen toinen koronavirus, Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV), on tunnistettu aiheuttajaksi erittäin tappavalle keuhkokuumeelle Lähi-idän potilailla ja kyseiseltä alueelta tulevilla matkustajilla. Viruksen ensimmäisen eristämisen jälkeen kuluneiden yhdeksän kuukauden aikana on saatu paljon tietoa viruksen biologiasta. Nyt on selvää, että MERS-CoV tarttuu ihmisestä toiseen, ja sen läheinen suhde useisiin lepakoiden koronaviruksiin viittaa siihen, että nämä eläimet voivat olla tartunnan lopullinen lähde. On kuitenkin ratkaistava monia keskeisiä kysymyksiä, kuten tartunnan lähimmän, oletettavasti zoonoottisen lähteen tunnistaminen, tartunnan esiintyvyys ihmispopulaatioissa, ihmisinfektion kliinisiä ja patologisia piirteitä koskevat yksityiskohdat, pienjyrsijämallin luominen tartunnalle sekä useimmilla potilailla havaitun vakavan taudin virologinen ja immunologinen perusta. Mikä tärkeintä, emme tiedä, onko MERS-CoV-epidemia todennäköinen vai ei. Virustartunta on toistaiseksi johtanut vain 91 tapaukseen ja 46 kuolemantapaukseen (29. heinäkuuta 2013 mennessä), mutta se on kuitenkin herättänyt hälytyskelloja kansanterveysviranomaisissa, kuten Maailman terveysjärjestön pääjohtaja Margaret Chanissa, joka kutsui MERS-CoV:tä "uhaksi koko maailmalle". Tässä artikkelissa tarkastellaan joitakin saavutettuja edistysaskeleita ja käsitellään joitakin kysymyksiä, joihin on vielä vastattava. Viittaus Perlman S. 2013. Lähi-idän hengitystieoireyhtymä - kuinka huolestuneita meidän pitäisi olla? mBio 4(4):e00531-13.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä - kuinka huolestuneita meidän pitäisi olla? SAUDI-ARABIASSA ON TUNNISTETTU UUSI VIRUS

**Esimerkki 1.2801**

Kehitetään uusi menetelmä, jolla voidaan profiloida ja etsiä tehokkaasti pseudoknot-rakenteita ei-koodaavista RNA-geeneistä. Se profiloi pseudoknot-rakenteissa olevat interleaving-varret riippumattomilla Covariance Model (CM) -komponenteilla. Tilastollinen kohdistuspistemäärä hakua varten saadaan yhdistämällä kaikkien CM-komponenttien kohdistuspisteet. Kokeemme osoittavat, että malli saavuttaa erinomaisen tarkkuuden sekä satunnaisessa että biologisessa datassa. Menetelmällä saavutettu tehokkuus mahdollistaa pseudoknot-rakenteiden etsimisen erilaisten organismien genomeista.

**Tulos**

RNA-pseudoknot-rakenteiden profilointi ja etsiminen genomeista

**Esimerkki 1.2802**

Tässä työssä tutkittiin Tripterygium regelii -uutteen (TRE) antioksidanttista aktiivisuutta ja neuroprotektiivisia vaikutuksia H 2 O 2 -indusoituun apoptoosiin ihmisen dopaminergisissä soluissa SH-SY5Y. TRE:ssä oli huomattavia määriä fenoleja (282,73 mg parkkihappoekvivalenttia/g uutetta) ja flavonoideja (101,43 mg naringiiniekvivalenttia/g uutetta). Pelkistävän voiman IC 50 -arvot olivat 52,51 lg ja DPPH-radikaalin puhdistusaktiivisuuden IC 50 -arvot 47,83 lg. TRE:n H 2 O 2 -pelkistyskyvyn todettiin olevan 57,68 lM 9 lg -1 min -1 . Tutkittaessa TRE:n vaikutuksia H 2 O 2 :n vahingoittamiin SH-SY5Y-soluihin havaittiin, että kun soluja inkuboitiin TRE:llä ennen H 2 O 2 -altistusta, H 2 O 2 :n aiheuttama sytotoksisuus kumoutui merkittävästi ja apoptoottiset piirteet, kuten solumorfologian muutos, ydinkondensaatio ja DNA:n fragmentoituminen, estyivät. Lisäksi TRE vaikutti erittäin tehokkaasti mitokondrioiden kalvopotentiaalin häiriöiden ja H 2 O 2 :n aiheuttaman apoptoottisen solukuoleman lieventämiseen. TRE-uute esti tehokkaasti Baxin, kaspaasi-3:n ja -9:n ylöspäin suuntautuvaa säätelyä ja Bcl-2:n alaspäin suuntautuvaa säätelyä. Lisäksi TRE-esikäsittely lisäsi selvästi tyrosiinihydroksylaasin (TH) ja aivoista peräisin olevan neurotrofisen tekijän (BDNF) määrää SH-SY5Y-soluissa. Nämä havainnot osoittavat, että TRE suojaa SH-SY5Y-soluja H 2 O 2 :n aiheuttamilta vaurioilta ja että antioksidanttiset ominaisuudet voivat selittää sen neuroprotektiiviset vaikutukset, ja ne viittaavat siihen, että TRE voisi mahdollisesti toimia aineena oksidatiiviseen stressiin liittyvien hermoston rappeutumissairauksien ehkäisyssä.

**Tulos**

Tripterygium regelii -uutteen antioksidanttinen aktiivisuus ja suojaavat vaikutukset vetyperoksidin aiheuttamiin vammoihin ihmisen dopaminergisissä soluissa, SH-SY5Y

**Esimerkki 1.2803**

Taustaa: GenBank sisältää yli 3 miljoonaa virussekvenssiä. National Center for Biotechnology Information (NCBI) on aiemmin julkaissut influenssavirussekvenssien validointi- ja kommentointityökalun, jota käytetään GenBankiin toimitettujen tietojen tarkistamiseen. Ennen tätä hanketta ei ollut käytössä vastaavaa työkalua muiden kuin influenssavirusten sekvenssien lähettämiseen. Tulokset: Kehitimme järjestelmän nimeltä VADR (Viral Annotation DefineR), jolla validoidaan ja kommentoidaan GenBankiin toimitettujen virussekvenssien sekvenssejä. Annotaatiojärjestelmä perustuu syötetyn nukleotidisekvenssin analyysiin käyttäen malleja, jotka on rakennettu kuratoitujen RefSeq-tietokantojen perusteella. Piilotettuja Markov-malleja käytetään sekvenssien luokitteluun määrittämällä, minkä RefSeqin kanssa ne ovat samankaltaisimpia, ja RefSeqin ominaisuuksien annotaatio kartoitetaan koko sekvenssin nukleotidikohdistuksen ja kovarianssimallin perusteella. Ennustetut sekvenssin koodaamat proteiinit validoidaan nukleotidi-proteiinikohdistuksilla BLASTin avulla. Järjestelmä tunnistaa 43 erilaista "hälytystyyppiä", jotka (toisin kuin aiempi BLAST-pohjainen järjestelmä) antavat determinististä ja täsmällistä palautetta tutkijoille, jotka toimittavat sekvenssejä, joilla on odottamattomia ominaisuuksia.

**Tulos**

VADR: GenBankiin toimitettujen virussekvenssien validointi ja annotointi.

**Esimerkki 1.2804**

Tässä asiakirjassa ehdotetaan eettistä kehystä sellaisten GOF-kokeiden bioturvallisuusriskien arvioimiseksi, joissa luodaan uusia influenssakantoja, joiden odotetaan olevan virulentteja ja tarttuvia ihmisiin, eli niin sanottuja potentiaalisia pandemiapatogeenejä. Tällainen tutkimus herättää eettisiä huolenaiheita, koska on olemassa vaara, että laboratoriosta tapahtuva tahaton vapautuminen voi johtaa virulentin patogeenin laajaan tai jopa maailmanlaajuiseen leviämiseen. Biolääketieteellisen tutkimuksen etiikassa on keskitytty suurelta osin ihmisiin kohdistuvaan tutkimukseen, kun taas bioturvallisuuteen liittyvät huolenaiheet tahattomista tartunnoista, joita pidetään suurelta osin työterveyden ongelmana, on jätetty huomiotta. GOF/PPP-tutkimus on esimerkki pienestä mutta tärkeästä tutkimusryhmästä, jossa bioturvallisuusriskit uhkaavat kansanterveyttä paljon laajemmin kuin vain pieni määrä tutkimusta tekeviä henkilöitä. Väitämme, että bioeettisiä periaatteita, joita tavallisesti sovelletaan vain ihmisiin kohdistuvaan tutkimukseen, olisi sovellettava myös kansanterveyttä uhkaavaan tutkimukseen, vaikka, kuten GOF/PPP-tutkimuksissa, tutkimukseen ei osallistuisikaan ihmisiä. Korostamme erityisesti Nürnbergin säännöstön vaatimuksia "hedelmällisistä tuloksista yhteiskunnan hyväksi, joita ei voida saavuttaa muilla menetelmillä" sekä riskin ja humanitaarisen hyödyn suhteellisuudesta laajoina eettisinä periaatteina, jotka toistuvat myöhemmissä tutkimusetiikkaa koskevissa asiakirjoissa ja joita olisi sovellettava myös tietyntyyppisiin tutkimuksiin, joihin ei liity ihmisiä. Käsittelemme useita mahdollisia vastaväitteitä tätä näkemystä vastaan ja esitämme lopuksi suosituksia näiden eettisten näkökohtien sisällyttämiseksi politiikan kehittämiseen.

**Tulos**

Bioturvallisuusnäkökohtien eettiset näkökohdat, jotka liittyvät mahdollisen pandemian patogeenien luomiseen johtavaan Gain-of-Function-tutkimukseen.

**Esimerkki 1.2805**

Tämä artikkeli on ensimmäinen kolmiosaisessa sarjassa, joka käsittelee ennenaikaisia synnytyksiä, jotka ovat tärkein perinataalisen sairastavuuden ja kuolleisuuden syy kehittyneissä maissa. Lapset syntyvät ennenaikaisina alle 37 raskausviikolla 1) spontaanin synnytyksen jälkeen, kun kalvot ovat ehjät, 2) ennenaikaisen ennenaikaisen kalvojen puhkeamisen jälkeen ja 3) synnytyksen käynnistämisen tai keisarinleikkauksen jälkeen äidin tai sikiön syistä. Ennenaikaisten synnytysten esiintyvyys on noin 12-13 prosenttia Yhdysvalloissa ja 5-9 prosenttia monissa muissa kehittyneissä maissa; ennenaikaisten synnytysten määrä on kuitenkin lisääntynyt monilla paikkakunnilla, mikä johtuu pääasiassa lisääntyneistä indikoiduista ennenaikaisista synnytyksistä ja keinotekoisesti alkaneiden monisikiöraskauksien ennenaikaisista synnytyksistä. Yleisiä syitä ilmoitettuihin ennenaikaisiin synnytyksiin ovat preeklampsia tai eklampsia ja kohdunsisäinen kasvun hidastuminen. Spontaanin ennenaikaisen synnytyksen ja PPROM:n jälkeisiä synnytyksiä - joita yhdessä kutsutaan spontaaneiksi ennenaikaisiksi synnytyksiksi - pidetään oireyhtymänä, joka johtuu useista syistä, kuten infektiosta tai inflammaatiosta, verisuonitaudista ja kohdun ylidistension aiheuttamista syistä. Spontaanien ennenaikaisten synnytysten riskitekijöitä ovat aiempi ennenaikainen synnytys, musta rotu, parodontiitti ja äidin alhainen painoindeksi. Lyhyt kohdunkaulan pituus ja kohonnut kohdunkaulan ja emättimen välinen sikiön fibrektiinipitoisuus ovat spontaanin ennenaikaisen synnytyksen vahvimmat ennustetekijät.

**Tulos**

Ennenaikainen syntymä 1 Ennenaikaisen syntymän epidemiologia ja syyt

**Esimerkki 1.2806**

Alukkeen ja templaatin välisen samankaltaisuuden arvioimiseksi on kehitetty uusi algoritmi, joka perustuu olettamukseen, että alukkeen ja templaatin yhteenliittäminen on tiedonsiirtoprosessi. Tulokset: Alukesekvenssi muunnetaan vektoriksi, jossa on täydet potentiaaliset vetysidosluvut (3 G:lle tai C:lle, 2 A:lle tai T:lle), kun taas templaattisekvenssi muunnetaan vektoriksi, jossa on todelliset vetysidosluvut, jotka muodostuvat alukkeen annealingin jälkeen. Edellistä pidetään lähtötietona ja jälkimmäistä kohdetietona. Tiedonsiirtoprosessin uskollisuuden mittarina lasketaan informaatiokerroin ja siten alukkeen ja templaatin mahdollisen annealing-kohdan välisen samankaltaisuuden mittarina. Päätelmät: PCR-tuotteiden onnistunut ennustaminen kokonaisista genomisekvensseistä algoritmiin perustuvalla tietokoneohjelmalla osoitti tämän uuden algoritmin potentiaalin sellaisilla aloilla kuin in silico PCR ja geenien löytäminen.

**Tulos**

Informaatioteoriaan perustuva algoritmi PCR-tuotteiden in silico -ennustamista varten, kun malleina käytetään kokonaisia genomisekvenssejä.

**Esimerkki 1.2807**

Cordyceps sinensis on yksi tunnetuimmista perinteisistä kiinalaisista lääkkeistä ja terveysruoista, ja sitä on arvostettu suuresti monien sairauksien hoidossa, ja sillä on raportoitu olevan antioksidanttisia ominaisuuksia. Tässä tutkimuksessa tutkittiin ja arvioitiin C. sinensiksen luonnollisista ja viljellyistä myseeleistä saatujen kuumavesiuutteiden antioksidanttisia vaikutuksia käyttäen kuutta in vitro -määritystä, mukaan lukien linolihapon peroksidaation esto, DPPHd-, hydroksyyli- ja superoksidi-anioniradikaalien puhdistusominaisuudet, pelkistävä voima ja ferro-ionien kelatoiva kyky. Näistä testeistä uutteet osoittivat parhaan vaikutuksen linolihapon peroksidaation estoon, sillä niiden IC50-arvot olivat alhaisimmat ja estoaste oli yli 90 prosenttia pitoisuuksilla 0,8-1,6 mg/ml, mikä on vakaampi kuin tunnustetun luonnollisen antioksidantin a-tokoferolin esto. Näiden kahden uutteen superoksidi-anionin ja hydroksyyliradikaalien puhdistusaktiivisuus oli hieman alhaisempi kuin butyylihydroksitolueenin. Molempien uutteiden DPPHd-puhdistusaktiivisuus saavutti yli 80 prosentin eston 4-8 mg/ml:n lämpötilassa. Molemmat uutteet osoittivat kohtalaista pelkistävää voimaa ja rautaionien kelatoivaa aktiivisuutta. Viljellyistä mykiöistä saadun uutteen IC50-arvo oli kaikissa testeissä linolihapon peroksidaatiota lukuun ottamatta huomattavasti alhaisempi kuin luonnollisista mykiöistä saadun uutteen IC50-arvo. Antioksidanttisen aktiivisuuden ja C. sinensis -uutteiden proteiini-, polysakkaridi- ja mannitolipitoisuuden välillä ei ollut selvää korrelaatiota; antioksidanttinen aktiivisuus voi johtua näiden tai joidenkin muiden yhdisteiden yhteisvaikutuksesta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sekä viljellyistä että luonnollisista sienirihmastoista saaduilla uutteilla on suoria ja voimakkaita antioksidanttitoimintoja ja että sienen viljeltyjä sienirihmastoja voitaisiin käyttää antioksidanttitoiminnan vuoksi vähentämään uhanalaisen sienilajin luonnonvaroihin kohdistuvia ihmisen vaatimuksia.

**Tulos**

Cordyceps sinensiksen luonnollisista ja viljellyistä myseeleistä saatujen vesiuutteiden antioksidanttisten vaikutusten in vitro -arviointi.

**Esimerkki 1.2808**

Tavoite: Tässä tutkimuksessa selvitettiin stressin lähteitä, oireita ja stressin lievittämistä ensimmäisen kiinalaisen antibola-apuryhmän sairaanhoitajien keskuudessa Sierra Leonen avustusoperaation aikana. Menetelmä: Käytettiin tarkoituksenmukaista otantamenetelmää, ja 10 sairaanhoitajaa valittiin ensimmäisestä Sierra Leoneen lähetetystä kiinalaisesta antibola-apuryhmästä. Tiedot kerättiin puhelimitse ja puolistrukturoiduilla haastatteluilla, minkä jälkeen ne analysoitiin käyttäen Colaizzin seitsenportaista menetelmää. Tulokset: Tiedot osoittivat kolme pääteemaa: (1) Sierra Leonen avustusoperaation aikana stressin syyt liittyivät pääasiassa turvattomuuteen, vastuuseen ja tuntemattomuuteen; (2) Fyysiset, kognitiiviset, emotionaaliset ja käyttäytymiseen liittyvät oireet dokumentoitiin; (3) Sairaanhoitajat kokivat stressin lievittyvän operaation jälkeen. Johtopäätökset: Kohdennetuilla toimenpiteillä, asianmukaisilla vastatoimilla ja hyvällä yhteisön tuella voidaan tehokkaasti vähentää sairaanhoitajien stressiä ebolan vastaisissa tehtävissä.

**Tulos**

Stressin lähteet ja oireet sairaanhoitajien keskuudessa ensimmäisessä kiinalaisessa antibola-apuryhmässä Sierra Leonen avustusoperaation aikana: NC-ND-lupa (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.2809**

Coronavirus (SARS-CoV). Inaktivoitua SARS-CoV:tä on tutkittu rokotteena SARS-CoV:tä vastaan. Turvallisia ja voimakkaita adjuvantteja, erityisesti tehokkaampia ja taloudellisempia neulattomia rokotuksia, tarvitaan kuitenkin aina kiireellisemmin pandemiassa. Turvallisen ja tehokkaan limakalvon adjuvanttiaineen ja rokotteen kehittäminen SARSin kaltaisten emergenttien tartuntatautien ehkäisemiseksi on tärkeä edistysaskel. Poly(I:C):n stabiloidun johdannaisen PIKA:n on aiemmin raportoitu olevan turvallinen ja tehokas adjuvantti hiirimalleissa. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että inaktivoidun SARS-CoV-rokotteen ja tämän parannetun Poly(I:C)-johdannaisen samanaikainen antaminen vatsansisäisesti ja nielunsisäisesti sai aikaan voimakkaan SARS-CoV:n vastaisen limakalvovasteen ja systeemisen humoraalisen immuunivasteen, jolla oli neutraloiva vaikutus pseudotyyppistä virusta vastaan. Vaikka pelkkä inaktivoidun SARS-CoV-rokotteen vatsansisäinen immunisointi saattoi saada aikaan tietynasteisen neutralisoivan aktiivisuuden seerumissa ja limakalvoilla, inaktivoidun SARS-CoV-rokotteen ja PIKA:n (PIKA:n) samanaikainen antaminen adjuvanttina saattoi saada aikaan paljon suuremman neutralisoivan aktiivisuuden. Kun käytettiin intranasaalista immunisointia, PIKA oli pakollinen neutraloivan aktiivisuuden aikaansaamiseksi seerumissa ja limakalvoilla, ja se korreloi sekä limakalvon IgA- että limakalvon IgG-vasteen kanssa. Kaiken kaikkiaan PIKA voisi olla hyvä limakalvojen adjuvanttiehdokas inaktivoidulle SARS-CoV-rokotteelle käytettäväksi mahdollisessa tulevassa pandemiassa.

**Tulos**

PIKA tarjoaa adjuvanttivaikutuksen vahvan limakalvojen ja systeemisen humoraalisen immuniteetin aikaansaamiseksi SARS-CoV:tä vastaan \*

**Esimerkki 1.2810**

Vaikka biolääketieteen alaa varten on olemassa suuri määrä tesauruksia, monet niistä eivät kata termejä ja niiden variantteja. Hearst [1] ehdotti ensimmäisenä tesaurusten automaattista rakentamista mallien perusteella, mutta vieläkään ei ole selvää, miten tällaiset mallit voidaan rakentaa automaattisesti eri semanttisten suhteiden ja alojen osalta. Erityisesti ei ole varmaa, mitkä mallit ovat hyödyllisiä synonyymisuuden kuvaamisessa. Myös olemassa olevien resurssien, kuten jäsentäjien, oletus on rajoittava tekijä monille kielille, joten on toivottavaa löytää malleja, jotka eivät käytä syntaktista analyysia. Johdonmukaisemman ja sovellettavamman tuloksen saamiseksi on toivottavaa käyttää näitä malleja synonyymijoukkojen muodostamiseen järkevällä tavalla. Esittelemme menetelmän, joka tuottaa automaattisesti säännöllisen lausekkeen kuvioita laajentamalla siemenkuvioita heuristisella haulla ja kehittää sitten ominaisuusvektorin, joka perustuu termiparien esiintymiseen kussakin kehitetyssä kuviossa. Tämä mahdollistaa termiparien binäärisen luokittelun synonyymeiksi tai ei-synonyymeiksi. Tämän jälkeen mallinnamme tämän tuloksen todennäköisyysgraafina synonyymijoukkojen löytämiseksi, mikä vastaa hyvin tutkittua ongelmaa optimaalisen joukon peitteen löytämisestä. Saavutimme menetelmällämme 73,2 prosentin tarkkuuden ja 29,7 prosentin palautusprosentin, mikä on parempi kuin käsin tehdyt resurssit, kuten MeSH ja Wikipedia. Johtopäätöksenä voimme todeta, että automaattiset menetelmät voivat olla käytännöllisessä asemassa kehitettäessä uusia tesauruksia tai laajennettaessa olemassa olevia, ja tämä voidaan tehdä vain pienellä määrällä harjoitusdataa ilman resursseja, kuten jäsennintäohjelmia. Totesimme myös, että tarkkuutta voidaan parantaa ryhmittelyllä synonyymijoukkoihin.

**Tulos**

Synonyymijoukkojen louhinta biolääketieteellisestä kirjallisuudesta leksikaalisten mallien löytämisen avulla

**Esimerkki 1.2811**

Rhinovirus (RV) on yleinen taudinaiheuttaja pienillä lapsilla, ja sen oireet vaihtelevat tavallisesta flunssasta hengityksen vinkumiseen ja alempien hengitysteiden infektioihin. Hiljattain tunnistettu RV-C näyttää liittyvän astman pahenemisvaiheisiin ja vakavampiin sairauksiin, mutta tulokset vaihtelevat. Tutkimme RV-infektion esiintyvyyttä ja vakavuutta valikoimattomassa syntymäkohortissa. Lapset, joilla oli hengitystieoireita, tulivat kohortin oireilevaan haaraan, ja heitä verrattiin oireettomiin lapsiin. Vinkumisen ja muiden hengitystieoireiden vakavuus rekisteröitiin. Hengitystievirukset arvioitiin kurkun ja nenänielun pyyhkäisynäytteiden avulla ensiesittelyn yhteydessä ja toipumisen jälkeen (hengityksen vinkumista sairastavat lapset). RV-PCR-positiivisille näytteille tehtiin RV-genotyypin määritys. RV oli yleisin hengitystievirus, ja sitä löydettiin 58/140 oireilevalta lapselta (41 %), 24/96 (25 %) kontrollilapselta ja 19/74 (26 %) hengityksen vinkumista sairastavalta oireilevalta lapselta toipumisen jälkeen (p <0,05), eikä se eronnut hengityksen vinkumista sairastavien ja ei-oireilevien oireilevien lapsien välillä (42 % (38/90) ja 40 % (20/50)). RV-A oli yleisin havaittu laji (40/68, 59 %), ja seuraavina olivat RV-C (22/68, 32 %) ja RV-B (6/68, 9 %). RV-B todettiin useammin oireettomilla lapsilla (5/6, p <0,05). RV-lajien esiintymistiheydessä ei ollut merkittävää eroa hengityksen vinkumista oireilevien ja ei-oireilevien lasten välillä. Lapsilla, joilla oli RV-monoinfektio, oli vaikeampia oireita, mutta RV-lajin ja taudin vaikeusasteen välillä ei havaittu yhteyttä. Alankomaalaisessa valikoimattomassa syntymäkohortissa, jossa oli lieviä hengitystiesairauksia, RV oli yleisin hengitystievirus. RV(-C)-infektio ei liittynyt vakavampaan tautiin tai hengityksen vinkumiseen. J.G. Wildenbeest, CMI 2016;22:736.e9e736.e15.

**Tulos**

Rhinovirusten esiintyvyys pienillä lapsilla valikoimattomassa syntymäkohortissa Alankomaissa.

**Esimerkki 1.2812**

Glioblastoma multiforme on yksi invasiivisimmista gliakasvaintyypeistä, joka kasvaa nopeasti ja leviää yleisesti läheiseen aivokudokseen. Se on tuhoisa aivosyöpä, joka johtaa usein kuolemaan noin 12-15 kuukauden kuluessa diagnoosista. Tässä työssä optimaalisen ohjauksen teoriaa sovellettiin säätelemään miR-451-AMPK-mTOR-solusyklin dynamiikan solunsisäisiä signalointireittejä glukoosin ja lääkkeen laskimonsisäisten infuusioiden avulla. Glukoositasoa ohjataan miR-451:n aktivoimiseksi mallin nousevassa polussa. Mahdollinen lääke, joka estää AMPK-kompleksin estävän mTOR-reitin, sisällytetään malliin solusyklin down-stream-reitin säätelyn tutkimiseksi. Sekä miR-451- että mTOR-tasoja säännellään ylöspäin, mikä indusoi solujen lisääntymistä ja vähentää invasiota naapurikudoksiin. Samanaikaisia ja vuorottelevia glukoosi- ja lääkeinfuusioita tutkitaan eri olosuhteissa, jotta voidaan ennustaa parhaat kliiniset tulokset pienimmillä hallintakustannuksilla.

**Tulos**

Strategiat glioblastooman signalointireittien säätelyssä ja invasiota ehkäisevä hoito

**Esimerkki 1.2813**

Olemme aiemmin raportoineet heikennetyn KNU-141112-S DEL5/ORF3-viruksen tuottamisesta tuottamalla erittäin virulenttia G2b-possun epidemiaripulivirusta (PEDV) Vero-soluissa jatkuvalla lisääntymisellä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida S DEL5/ORF3-viruksen turvallisuutta ja sen tehokkuutta elävänä rokotteena prime-booster-rokotuksissa. Virulenssikokeet osoittivat, että S DEL5/ORF3-kanta säilyttää heikentyneen fenotyyppinsä ja geneettisen stabiilisuutensa viiden peräkkäisen läpikäynnin jälkeen alttiissa porsaissa. Tiineet emakot pohjustettiin suun kautta elävällä S DEL5/ORF3-rokotteella ja tehostettiin lihaksensisäisesti kahdesti kaupallisella tapetulla rokotteella kahden viikon välein ennen synnytystä. Tämä emakoiden rokotusohjelma suojasi imettävät porsaat täysin virulenttia G2b-haastetta vastaan, mistä osoituksena oli eloonjäämisasteen nousu 0 prosentista 100 prosenttiin ja ripulin voimakkuuden merkittävä väheneminen, mukaan lukien PEDV:n ulosteperäisen irtoamisen määrä ja kesto. Vaikka rokotettujen emakoiden porsaat menettivät painonsa 2-3 päivää tartunnan jälkeen, niiden päivittäinen painonnousu palautui 7 päivää tartunnan jälkeen ja oli kokeen kuluessa samanlainen kuin rokottamattomien emakoiden rokottamattomien porsaiden painonnousu. Lisäksi immunisoitujen emakoiden ja niiden jälkeläisten seerumissa ja ternimaidossa todettiin voimakkaat vasta-ainevasteet PEDV:tä vastaan prime-boost-käsittelyllä. Kaiken kaikkiaan tietomme osoittivat, että heikennetty S DEL5/ORF3-kanta takaa turvallisuuden isäntäeläimille ilman virulenssin palautumista ja soveltuu tehokkaaksi primaariseksi eläväksi rokotteeksi, joka tarjoaa kestävän emän laktogeenisen immuniteetin passiivista porsassuojaa varten.

**Tulos**

Erittäin virulenttiin genotyypin 2b sian epidemiaripulivirukseen perustuvan heikennetyn elävän rokotteen turvallisuuden ja tehokkuuden arviointi imettävillä porsailla.

**Esimerkki 1.2814**

Maailman terveysjärjestö (WHO) ja muut järjestöt raportoivat, että ihmisten sairauksien esiintyvyys on viime vuosikymmenen aikana lisääntynyt nopeasti. Väestönkasvu sekä veden, ilman ja maaperän saastuminen vaikuttavat osaltaan siihen, että ihmisten sairauksien määrä lisääntyy maailmanlaajuisesti. Tällä hetkellä arviolta 40 prosenttia maailman kuolemantapauksista johtuu ympäristön pilaantumisesta. Lisääntyvien tautien ekologiaan liittyy monimutkaisia tekijöitä, joita ovat ympäristön pilaantuminen, väestönkasvu ja nykyinen aliravitsemus, joka koskee noin 3,7 miljardia ihmistä maailmassa.

**Tulos**

Lisääntyvien tautien ekologia: Väestönkasvu ja ympäristön tilan heikkeneminen

**Esimerkki 1.2815**

Taustaa: Tämä aiheuttaa merkittävän sairaalainfektion leviämisriskin tehohoitohenkilökunnalle ja muille potilaille. Vaikka infektioiden torjuntakäytäntöjä suosittelevaa kirjallisuutta ja ohjeita on paljon, teho-osastoilla on havaittu lukuisia esteitä, jotka johtavat henkilökohtaisten suojavarusteiden käytön huonoon noudattamiseen. Henkilökohtaisten suojainten käyttöä tehohoidon lääkäreiden keskuudessa ei ole arvioitu laajasti, varsinkaan influenssapandemian aikana. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin tehohoitoyksikön hoitohenkilökunnan tietämystä, asenteita ja itse ilmoitettua käyttäytymistä sekä esteitä, jotka haittaavat henkilökohtaisten suojainten käytön noudattamista influenssapandemian aikana. Menetelmä/pääasialliset tulokset: Kehitettiin 36 kysymyksestä koostuva kyselylomake, joka lähetettiin kaikille terveydenhuollon työntekijöille 21 teho-osastolla 17:ssä Kiinan maakunnassa. Kyselyyn vastasi yhteensä 733 lääkäriä, sairaanhoitajaa ja muuta ammattihenkilöä, ja 650 (88,7 %) otettiin mukaan analyysiin. Vastaajista 56 prosenttia ilmoitti saaneensa pandemiainfluenssakoulutusta ennen H1N1-potilaiden hoitoa, ja 77 prosenttia ilmoitti, että heillä oli riittävät tiedot itsensä ja potilaan suojaamisesta. Vain 18 prosenttia vastaajista pystyi tunnistamaan oikein kaikki henkilönsuojainten osat, ja 55 prosenttia vastaajista ilmoitti noudattavansa hyvin (,80 prosenttia) henkilönsuojainten käyttöä potilashoidon aikana. Monimuuttuja-analyysissä rokottaminen vuoden 2009 H1N1-influenssaa vastaan, myönteinen suhtautuminen PPE:n käyttöön, organisatoriset tekijät, kuten PPE:n saatavuus teho-osastolla ja potilaille tiedottaminen influenssan varotoimista, sekä esimiesten antamat huomautukset vaatimusten noudattamatta jättämisestä olivat yhteydessä korkeaan vaatimustenmukaisuuteen, kun taas kielteinen suhtautuminen PPE:n käyttöön ja PPE:n käytön rikkominen olivat itsenäisiä alhaisen vaatimustenmukaisuuden ennustajia. Päätelmät/merkitys: Kiinalaisten tehohoitoklinikoiden hoitohenkilökunnan tietämys ja itse ilmoittama PPE:n suositusten noudattaminen ei ole optimaalista. Havaittuihin esteisiin olisi puututtava, jotta käsitysten ja tietojen tai käyttäytymisen välinen merkittävä kuilu voidaan kuroa umpeen.

**Tulos**

Henkilökohtaisten suojavarusteiden käyttö kiinalaisten tehohoitoklinikoiden lääkäreiden omien ilmoitusten mukaan vuoden 2009 H1N1-influenssapandemian aikana.

**Esimerkki 1.2816**

Virusrokotteiden on oltava immunogeenisia, riittävän vakaita, turvallisia ja sopivia pitkäaikaisen immuniteetin aikaansaamiseksi. Näiden vaatimusten täyttämiseksi rokotetutkimusten on tarjottava kattava käsitys i) virusten vastaisten B- ja T-soluvälitteisten immuunivasteiden suojaavasta roolista, ii) tärkeimpien virusantigeenien monimutkaisuudesta ja plastisuudesta ja iii) virusten molekyylibiologiasta ja patogeneesistä. Rokotteita on monenlaisia, kuten alayksikkörokotteita, kokonaisia inaktivoituja viruksia, vektoroituja rokotteita ja eläviä heikennettyjä virusrokotteita, joilla kullakin on erityisiä etuja ja rajoituksia. Vaikka elottomilla virusrokotteilla on selviä etuja, koska ne ovat turvallisia ja vakaita, ne voivat aiheuttaa haittavaikutuksia ja olla tehottomampia kuin elävillä heikennetyillä virusrokotteilla. Useimmissa tapauksissa jälkimmäiset aiheuttavat pitkäkestoisen immuniteetin, mutta ne saattavat vaatia erityisiä turvatoimia, jotta rokotuksen jälkeinen palautuminen erittäin virulentiksi virukseksi voidaan estää. Luvussa esitetään yhteenveto viimeaikaisesta edistyksestä koronavirusrokotteiden kehittämisessä, ja siinä keskitytään kahteen zoonoottiseen koronavirusrokotteeseen, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusrokotteeseen (SARS-CoV) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusrokotteeseen, jotka molemmat aiheuttavat tappavia tauteja ja epidemioita ihmisissä. Heikennettyjen virusrokotteiden kehittäminen erittäin patogeenisten CoV:iden aiheuttamien infektioiden torjumiseksi perustui suurelta osin sellaisten viruksen virulenssiproteiinien tunnistamiseen ja karakterisointiin, jotka esimerkiksi häiritsevät synnynnäistä ja adaptiivista immuunivastetta tai osallistuvat vuorovaikutukseen erityisten solutyyppien, kuten makrofagien, dendriittisten solujen, epiteelisolujen ja T-lymfosyyttien, kanssa ja jotka siten muokkaavat isännän antiviraalisia vasteita ja viruspatogeneesiä ja saattavat aiheuttaa haitallisia sivuvaikutuksia rokotuksen jälkeen.

**Tulos**

Coronaviruksen virulenssin molekyyliperusta ja rokotteen kehittäminen

**Esimerkki 1.2817**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen 3C:n kaltainen (3CL) proteaasi on keskeinen entsyymi viruksen kypsymisen kannalta. Havaitsimme ensimmäistä kertaa, että kypsä SARSin 3CL-proteaasi hajoaa kohdassa 188Arg/189Gln. Arg:n korvaaminen Ile:llä 188-asemassa teki proteaasista proteolyysille vastustuskykyisen. R188I-mutantti pilkkoi konservoitua jaekapeptidialustan, jonka K m oli 33,8 lM ja k cat 4753 s À1 . C-terminaalisen His-tagin sisältävän kypsän proteaasin raportoituun arvoon verrattuna mutantin suhteellinen aktiivisuus oli lähes 10 6 . Uudet peptidi-aldehydijohdannaiset, jotka sisälsivät sivuketjulla suojattua C-terminaalista Gln:ää, estivät tehokkaasti R188I-mutaation katalyyttisen aktiivisuuden. Tulokset osoittivat ensimmäistä kertaa, että tetrapeptidisekvenssi riittää peptidialdehydijohdannaisten inhiboivaan vaikutukseen.

**Tulos**

Peptidi-aldehydi-inhibiittorien arviointi käyttäen SARS 3CL -proteaasin R188I-mutanttia proteolyysille vastustuskykyisenä mutanttina.

**Esimerkki 1.2818**

Taustaa: SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) ja MERS (Middle East Respiratory Syndrome) ovat kaksi koronavirusta, joilla on osoitettu olevan potentiaalia aiheuttaa merkittäviä sairaalainfektioita. Erityisesti MERS on ollut merkittävä uhka Lähi-idässä vuodesta 2012 lähtien. Tällä hetkellä ei ole saatavilla lisensoitua rokotetta tai lääkehoitoa kummankaan koronaviruksen saaneiden potilaiden hoitoon. Joitakin MERS-rokotteita on kuitenkin prekliinisessä kehitysvaiheessa. Pyrimme arvioimaan kohdennettujen rokotusstrategioiden mahdollisia vaikutuksia SARS- ja MERS-epidemioiden lieventämiseksi terveydenhuollon toimintaympäristöissä käyttämällä yksinkertaisia matemaattisia malleja ja yksityiskohtaisia historiallisia siirtymispuita, jotka kuvaavat aiempien SARS- ja MERS-epidemioiden etenemistä. Tulokset: Tuloksemme osoittavat, että rokotusstrategioilla, jotka kohdistuvat potilaisiin ja terveydenhuollon työntekijöihin, jotka ovat kärsineet suhteettomasti aiempien taudinpurkausten aikana, ja joissa rokotuskattavuuden oletetaan olevan 50 ja 75 prosenttia, voidaan ehkäistä lähes 50 prosenttia tai enemmän MERS- tai SARS-tapauksista. Päätelmät: Mallinnustuloksemme, jotka perustuvat SARS- ja MERS-tautitapauksia koskeviin historiallisiin tietoihin, viittaavat siihen, että potilaisiin kohdistuvat rokotusstrategiat voisivat olla tehokas keino lieventää ja ehkäistä taudinpurkauksia terveydenhuollossa.

**Tulos**

Kohdistettujen rokotusstrategioiden mahdollisten vaikutusten arviointi vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää aiheuttavaa koronavirusta (SARS-CoV) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymää aiheuttavaa koronavirusta (MERS-CoV) vastaan terveydenhuollon toimintaympäristössä.

**Esimerkki 1.2819**

Sata metanolista kasviuutetta tutkittiin viruslääkkeiden antiviraalisen aktiivisuuden osalta seitsemää virusta vastaan. Kahdellatoista uutteella todettiin olevan antiviraalista aktiivisuutta testatuilla ei-sytotoksisilla pitoisuuksilla. Rosa nutkununu ja Amelunchier alnifoliu -kasvien (Rosaceae) uutteet olivat erittäin aktiivisia enterokoronavirusta vastaan. Toisen ruusukasveihin kuuluvan lajin, Potentillu urgutun, juuriuute esti täysin hengitysteiden syncytialiviruksen. Sumbucus rucemosun oksankärjen ote oli myös erittäin aktiivinen hengitystieoireyhtymävirusta vastaan, kun taas Oplopunux horridus -kasvin sisäpuolinen kuoriuute esti tämän viruksen osittain. Ipomopsis uggregutun uute osoitti erittäin hyvää aktiivisuutta parainfluenssavirus tyyppi 3:a vastaan. Lomatium dissectum -juuren uute esti täysin rotaviruksen sytopaattiset vaikutukset. Näiden lisäksi seuraavista kasveista valmistetuilla uutteilla oli viruslääkkeellistä aktiivisuutta herpesvirusta tyyppi 1 vastaan: Carriamine angulatu, Conocephalum conicum, Lysichiton umericunum, Polypodium glycyrrhizu ja Verbuscum thapsus. Achilles millefolium L. var. occidentalis DC. (Compositae) P-IO Koko kasvi Alnus rubra Bong. (Betulaceae) Q-l Kuori, Q-2 Katkin Ambrosia chamissonis (Less.) Greene var. chamissonis (Compositae) Q-29 Ilmaversot Amelanchier alnifolia Nutt. var. humptulipensis (Jones) Hitchc. (Rosaceae) P-6, P-15 Oksat Antennaria microphylla Rydb. (Compositae) P-21 Koko kasvi Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. (Ericaceae) P-42a Oksat, P-42b juuret Argentina egedii (Womwk.) Rydb. (Rosaceae) Q-20 Ilmaversoiset osat Arnica cordI$olia Hook. (Compositae) P-31 Ilmaversoiset osat Arnica sororia Greene (Compositae) P-7 Ilmaversoiset osat Artemisia ludoviciana Nutt. ssp. ludoviciana (Compositae) W-5 Ilmaversoiset osat Artemisia michauxiana Bess. (Compositae) P-29 Ilmaversoiset osat Artemisia tridentata Nutt. ssp. tridentata (Compositae) W-19 Oksat Aruncus dioicus (Walt.) Fem. var. vuIgaris (maxim) Hara (Rosaceae) F-l Oksat Asarum caudatum Lindl. (Aristolochiaceae) W-12 Koko kasvi Balsamorhiza sagittata (Pursh) Nutt. (Compositae) W-18 Ilmaosat, P-2 juuret Betula papy@ra Marsh (Betulaceae) P-38 Oksat Capsella bursa-pastoris Medic. (Cruciferae) W-8 Koko kasvi Car&mine angulata Hook. (Cruciferae) Q-16 Juuret Ceanothus velutinus Do@. ex Hook. (Rhamnaceae) P-39 Oksat Chaenactis aiwglasii (Hook.) H. et A. (Compositae) P-3 Koko kasvi Chrysothamnw nauseosus (Pall.) Britt. ssp. albicaulis (Nutt.) H. et C. (Compositae) P-25 Oksat Clematis ligusticifolia Nutt. ex T. et G. (Ranunculaceae) P-14 Ilmaversoiset osat Conocephalwn conicum Plantago major L. (Plantaginaceae) Q-22 Koko kasvi Polypodium glycyrrhiza D.C. Eaton (Polypodiaceae) juurakot Q-27 Polystichum munitum (Kaulf.) Presl (Polypodiaceae) juurakot Q-15 Popular tremuloides Michx. (Salicaceae) P-34 Oksat Potentilla arguta Pursh (Rosaceae) W-7 Juuret Prune virginiana L. var. demissa (Nutt.) Torr. (Rosaceae) W-9 Oksat Luumu virginiana L. var. melanocarpa (Nels.) Sarg. (Rosaceae) P-40 Oksat Thus glabra L. (Anacardiaceae) P-23 Oksat Ribes sanguineum Pursh (Grossulariaceae) P-18 Oksat Rosa nutkana Presl var. nutkana (Rosaceae) P-5 Oksat Rubus parviflorus Nutt. (Rosaceae) P-28 Oksat Salix bebbiana Sarg. (Salicaceae) P-36 Oksat Sambucus cerulea Raf. (Caprifoliaceae) P-16 Oksat Sambucus racemosa L. ssp. pubens (Michx.) House var. arborescens (T. et G.) A. Gray (Caprifoliaceae) Q-2 I Oksat Sedum lanceolatum Torr. (Crassulaceae) P-20 Koko kasvi Shepherdia canadensis (L.) Nutt. (Elaeagnaceae) W-16 Marjat Spiraea betultjolia Pall. (Rosaceae) P-41 Oksat Symphoricarpos albus (L.) Blake var. laevigatus Fern. (Caprifoliaceae) P-26 Oksat Urtica dioica L. ssp. gracilis (Ait.) Seland. var. lyallii (Wats.) Hitchc. (Urticaceae) P-27 Ilmaverso Verbascum thapsus L. (Scrophulariaceae) P-24 Lehdet Kaikkien lajien keräilijät olivat A.R. McCutcheon ja S.M. Ellis.

**Tulos**

Brittiläisen Kolumbian lääkekasvien viruslääkkeiden seulonta

**Esimerkki 1.2820**

Useimmat viime aikoina ilmaantuneet tartuntataudit ovat olleet zoonoosiperäisiä. Väitämme, että yksi tällaisten tautien syntyyn vaikuttavista tekijöistä on villieläinten ja erityisesti bushmeat-lihan kauppa. Tässä artikkelissa tarkastellaan metsästettävien lajien monimuotoisuuden lisääntymisen vaikutusta SARSin kaltaisten maailmanlaajuisten epidemioiden todennäköisyyteen. Kehitämme erityisesti matemaattisen mallin tällaisen taudinpurkauksen todennäköisyydestä metsästettävien lajien määrän, alttiiden lajien määrän ja kontaktivirtauksen nopeuden perusteella. Näin ollen oletamme, että paikallinen biologisen monimuotoisuuden väheneminen ja lisääntyvä eläinkauppa sekä eläinten kauppa ja kuljetus suuriin kaupunkeihin, joissa on suurempi mahdollisuus tarttua ihmisestä toiseen, voivat lisätä tällaisten tautipesäkkeiden todennäköisyyttä dramaattisesti.

**Tulos**

Luonnonvaraisten eläinten kauppa ja tartuntatautien ilmaantuminen

**Esimerkki 1.2821**

Vuosi 2003 lupaa aloittaa muutoksen ajan liittovaltion talletuskirjasto-ohjelmassa (FDLP). Tammikuussa 2003 kunniajäsen Bruce James nimitettiin Yhdysvaltain julkiseksi painajaksi ja hän ilmoitti aikovansa nopeuttaa GPO:n nykyaikaistamista. Keväällä 2003 Renossa, NV:ssä pidetyssä Depository Library Councilin kokouksessa hän totesi, että "1800-luku ei ole palaamassa GPO:han". Talletuskirjastojen hoitajat ovat suhtautuneet innostuneesti tähän ajatukseen, osallistuivat kokoukseen ennätysmäärin neuvoston kokoukseen, jota ei pidetä Washingtonissa, DC:ssä, ja tarjosivat ideoitaan FDLP:n tulevaisuudesta. GPO:ssa on meneillään sisäinen uudelleenorganisointi, ja se on mukana useissa pilottihankkeissa, kuten Arizonan yliopiston täysin sähköistä talletuspaikkaa koskevassa hankkeessa. Tätä kirjoitettaessa GPO etsii yhteistyökumppaneita lainopillisessa kirjastossa sijaitsevaa täysin sähköistä arkistoa, virtuaalista viitepalvelua ja verkkokoulutusta varten. Erityisen kiinnostava on ehdotus tarkastusprosessin uudistamisesta siten, että paikalliset "konsultit" kävisivät kerran neljännesvuodessa neuvomassa ja kouluttamassa kirjastoja omalla maantieteellisellä alueellaan. Edistyminen kohti pääosin sähköistä FDLP:tä jatkuu, ja tänä vuonna 60 prosenttia FDLP:n kirjoista jaettiin verkossa. Aiemmin tänä vuonna GPO esitteli GPO Accessin uudistetun kotisivun. GPO Access -tietokannat kasvavat edelleen, ja henkilökunta pyrkii parantamaan järjestelmän suorituskykyä, kun järjestelmää haetaan keskimäärin 32 miljoonaa kertaa kuukaudessa. Muodosta riippumatta liittohallitus tuottaa edelleen valtavan määrän mielenkiintoista ja hyödyllistä tietoa. Terrorismin vastaisen sodan ja äskettäisen Irakin sodan mukaisesti tämän vuoden merkittävien asiakirjojen valikoimassa on useita asiakirjoja, jotka liittyvät seuraaviin aiheisiin.

**Tulos**

Yhdysvaltain hallitus (talletuserät)

**Esimerkki 1.2822**

Annexiini A2 (ANXA2) on proteiini, joka osallistuu erilaisiin solutoimintoihin, kuten eksosytoosiin, DNA-synteesiin ja solujen lisääntymiseen. Äskettäin ehdotettiin, että se osallistuu RNA-aineenvaihduntaan, koska sen osoitettiin assosioituvan joidenkin solujen mRNA:n kanssa. Tässä tutkimuksessa tunnistimme ANXA2:n RNA:ta sitovaksi proteiiniksi (RBP), joka sitoo IBV:n (Infectious Bronchitis Virus) pseudoknot RNA:ta. Vahvistimme ensin ANXA2:n sitoutumisen IBV:n pseudoknot RNA:han ultraviolettiristisidoksella ja osoitimme sen sitoutumisen RNA-pseudoknot RNA:han ANXA2-proteiinilla in vitro ja soluissa. Koska IBV:n frameshifting-alueella sijaitsevaa RNA-pseudoknotia käytettiin solujen RBP:iden syöttinä, testasimme, voisiko ANXA2 säädellä IBV-pseudoknot-RNA:n frameshftingiä kaksoisluciferaasimäärityksellä. ANXA2:n yliekspressio vähensi merkittävästi IBV:n pseudoknot RNA:n frameshifting-tehokkuutta ja proteiinin knockdown lisäsi silmiinpistävästi frameshifting-tehokkuutta. Tulokset viittaavat siihen, että ANXA2 on solun RBP, joka voi moduloida viruksen RNA:n frameshifting-tehokkuutta, jolloin se voi toimia antiviraalisena soluproteiinina, ja vihjaavat rooleista muiden solun mRNA:iden RNA-aineenvaihdunnassa.

**Tulos**

Annexin A2 sitoo RNA:ta ja vähentää tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen kehyssiirtotehokkuutta.

**Esimerkki 1.2823**

autoimmuuniniveltulehdus. Tässä tutkimuksessa esitämme vakuuttavia kokeellisia in vivo -näyttöjä hypoteesimme tueksi. SCHOOL-lähestymistapaa ja SARS-CoV-fuusiopeptidisekvenssiä käyttäen suunnittelimme rationaalisesti uuden TCR:ään kohdistuvan immunomoduloivan peptidin. Osoitimme, että tämä peptidi parantaa kollageenin aiheuttamaa niveltulehdusta DBA/1J-hiirillä ja suojaa luu- ja rustovaurioilta. Peptidin sisällyttäminen itsekoottaviin lipopeptidinanopartikkeleihin, jotka jäljittelevät ihmisen natiiveja korkean tiheyden lipoproteiineja, lisää merkittävästi peptidin annostelutehoa. Yhdessä tietomme vahvistavat entisestään, että MIRR:iin kohdistuvat viruksen immuunipuolustusstrategiat voidaan siirtää terapeuttisiin strategioihin, jotka edellyttävät samanlaisia toiminnallisuuksia.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen fuusiopeptidistä johdettu sekvenssi estää kollageenin aiheuttamaa niveltulehdusta DBA/1J-hiirillä OPEN

**Esimerkki 1.2824**

Monien lääketieteellisesti merkityksellisten virusten osalta on nyt olemassa huomattavaa näyttöä siitä, että sekä virus- että solukinaaseilla on tärkeä rooli virusinfektiossa. Viime kädessä nämä kinaasit ja niiden hyödyntämät solun signaalireitit voivat toimia terapeuttisina kohteina potilaiden hoidossa. Tällä hetkellä kinaasien pienimolekyylisiä estäjiä tutkitaan herpesvirusinfektioiden hoidossa. Lisäksi useita solu- tai isäntäkohtaisia tyrosiinikinaasi-inhibiittoreita, jotka on aiemmin hyväksytty FDA:n hyväksynnällä syövän hoitoon, tutkitaan eläinmalleissa ja kliinisissä tutkimuksissa, sillä ne ovat osoittautuneet lupaaviksi myös erilaisten virusinfektioiden hoidossa. Tässä katsauksessa korostetaan virus- ja solukinaasien fosforyloimien virusproteiinien laajaa valikoimaa ja sitä, että kinaasien tunnistuskohtien vaihtelu virussubstraattien sisällä voi vaikuttaa fosforylaatioon ja kinaasiennusteeseen. Lisäksi käsitellään tutkimusta, jossa tutkitaan kinaaseihin kohdistuvia profylaktisia ja terapeuttisia hoitoja useisiin virusinfektioihin.

**Tulos**

Fosforylaatiotapahtumat virusinfektioiden aikana tarjoavat mahdollisia terapeuttisia kohteita.

**Esimerkki 1.2825**

Kirjan luvuissa tutkijat ovat korostaneet viimeaikaista edistystä mikrofluidisilla alueilla, erityisesti mikrotippoihin liittyvillä alueilla. Simon ja Lee keskittyivät mikrofluidiikan pisaroiden käsittelyyn ja sovelluksiin, mukaan lukien pisaroiden fuusio, pisaroiden pilkkoutuminen, pisaroiden sekoittuminen ja pisaroiden lajittelu. Yhdistämällä näitä toimintoja he ovat osoittaneet lupaavia sovelluksia kemiallisten reaktioiden ja biologisten testien suorittamiseen mikroskaalassa. Day ja Karimiani keskustelivat bioreaktioiden pisaroitumisesta. Zhang ja Liu käsittelivät monifaasivirtoihin ja mikropisaroiden dynamiikkaan liittyvää fysiikkaa. He korostivat tärkeitä dimensiottomia parametreja, jotka liittyvät pisaradynamiikkaan, ja käyttivät esimerkkinä pisaranmuodostusprosessia. Barber ja Emerson keskustelivat pisaroiden käsittelyn perustoiminnoista ja viimeaikaisista edistysaskelista elektrolyyttisessä mikropisarateknologiassa. He antoivat myös yleiskatsauksen pisaroihin perustuviin sähkösuodatustekniikoihin biologisissa ja kemiallisissa sovelluksissa. P. Neuzil

**Tulos**

Suuntauksia ja näkökulmia

**Esimerkki 1.2826**

Vuorovaikutusfunktion valinta on yksi tärkeimmistä osista ravintoketjun mallintamisessa. Monia malleja on ehdotettu sairaan saaliin ja saaliin saalistusmallina, jossa on Hollingin tyypin I tai tyypin II tai tyypin III vuorovaikutuksia, mutta ei ole olemassa mallia, jossa olisi yleisiä Hollingin tyyppisiä vuorovaikutuksia. Tässä artikkelissa tutkimme sairaan saaliin ja petoeläimen mallia, jossa on yleisiä Holling-tyyppisiä vuorovaikutuksia. Tasapainopisteiden paikalliset stabiilisuusehdot johdetaan. Saamme järjestelmän pysyvyys- ja pysymättömyysehdot. Lisäksi johdetaan järjestelmän globaalin stabiilisuuden ehdot. Systeemissä esiintyy rajasykliä, periodi-2:ta, korkeampia jaksollisia värähtelyjä ja kaoottista käyttäytymistä Hollingin parametrien eri arvoilla. Yhden parametrin bifurkaatioanalyysi tehdään yleisten Hollingin parametrien ja tartuntanopeuden suhteen. Hyödynnämme MATCONT-pakettia analysoidaksemme yksityiskohtaisen haarautumisskenaarion, kun kahta tärkeää vuorovaikutusparametria vaihdellaan. On mielenkiintoista huomata, että sairaasta järjestelmästä tulee tauditon järjestelmä, kun vuorovaikutusfunktiot valitaan oikein. Tuloksemme antavat idean realistisen ravintoketjumallin rakentamisesta valitsemalla oikein yleiset Hollingin parametrit.

**Tulos**

Sairaan saaliin saalistajamalli, jossa on yleisiä Holling-tyyppisiä vuorovaikutuksia.

**Esimerkki 1.2827**

Biologisten uhkien tekijöiltä suojautuminen edellyttää laaja-alaista lähestymistapaa. Synnynnäisen immuunijärjestelmän muokkaaminen saattaa täyttää tämän vaatimuksen. Hackettin aiemmassa katsauksessa synnynnäisen immuunijärjestelmän aktivoinnista laajakirjoisena biopuolustusstrategiana todettiin useita ratkaisemattomia kysymyksiä. Tämä artikkeli on systemaattinen lähestymistapa näihin kysymyksiin vastaamiseksi, ja siihen osallistuvat erityisesti tätä teknologiaa kehittävät tutkimusryhmät. Akateemisista ja teollisuuden edustajista koostuva ryhmämme tarkasteli lupaavia aineita ja päätyi seuraaviin johtopäätöksiin. On mahdollista rakentaa biopuolustusjärjestelmä, jossa yhdistyvät synergistiset aineet, jotka aktivoivat synnynnäisen immuunijärjestelmän monenlaisia patogeenejä vastaan konservoitujen mikrobikomponenttien perusteella, käyttämällä nenäsumutetta immuunijärjestelmän aktivoimiseksi hengitysteissä ja ruoansulatuskanavassa, koska nämä ovat todennäköisimmät hyökkäysreitit. Mukaan voitaisiin ottaa myös aineita, jotka estävät septiseen sokkiin johtavia molekyylitapahtumia. Tollin kaltaisia ja muita reseptoreita aktivoimaan suunnitellut sisäisen immuunijärjestelmän aktivoivat aineet antavat todennäköisesti suojan biouhan patogeenien kirjoa vastaan 2-14 päivän ajan IFN:ien osalta ja 26 viikon ajan immunomoduloivien oligonukleotidien osalta. Aloitushoitoa ehdotetaan ensimmäisen indeksitapauksen tai biosensorihälytyksen yhteydessä. Tarvittaisiin lisäannoksia. Haitallinen tulehdus on mahdollinen, mutta toistaiseksi on havaittu vain ohimenevää kuumetta. Autoimmuunireaktioita ja retrovirusaktivaatiota ei ole toistaiseksi havaittu monien näiden yhdisteiden prekliinisissä ja ihmiskokeissa. Tollin kaltaisten reseptorien agonistit aiheuttivat sytokiinituotantoa kaikilla testatuilla koehenkilöillä, mutta geneettinen polymorfismi vähensi vastetta IFN:lle afroamerikkalaisilla koehenkilöillä. (J Allergy Clin Immunol 2005;116:1334-42.)

**Tulos**

Perus- ja kliininen immunologia Nykynäkymiä Innate immunity for biodefense: Strategia, jonka aika on koittanut

**Esimerkki 1.2828**

Taustaa: Sian sirkovirus tyyppi 2 (PCV2) on yhdistetty useisiin tautikokonaisuuksiin, mukaan lukien lisääntymisvaikeudet. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa PCV2-viruksen alatyypit, jotka liittyvät lisääntymishäiriöihin São Paulon osavaltiossa Brasiliassa sijaitsevissa sioissa, ja tutkia samanaikaisia tartuntoja muiden tartuntaeliöiden kanssa. Tulokset: Näytteet 168 abortoituneesta sikiöstä tai muumioituneesta sikiöstä viideltä sikalalta, joilla tiedettiin olevan PCV2-tartunta ja jotka sijaitsivat São Paulon osavaltiossa, testattiin PCV2:n varalta polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Positiiviset näytteet testattiin lisäksi sikojen parvoviruksen (PPV), Leptospira spp. ja Brucella spp. varalta PCR:llä. PCV2 todettiin 18 näytteessä (10,7 %). PPV:tä, Brucella spp:tä ja Leptospira spp:tä todettiin 2, 10 ja 0 tapauksessa. Yksitoista PCV2-kantaa sekvensoitiin ja määritettiin joko genotyypiksi 2a (n = 1) tai 2b (n = 10). Tulokset osoittavat, että PCV2-infektioiden esiintymistiheys São Paulon osavaltiosta peräisin olevissa abortoiduissa sikiöissä on melko alhainen (10,7 %) ja että samanaikainen infektio muiden patogeenien kanssa on yleinen ja saattaa olla osallisena PCV2:een liittyvässä lisääntymishäiriössä. PCV2:n kapsidiproteiinin alueiden toistuvat, tyypilliset aminohappomotiivit eivät näyttäneet liittyvän emakoiden aborttiin.

**Tulos**

Sikojen sirkoviruksen genotyyppien 2a ja 2b havaitseminen São Paulon osavaltiossa Brasiliassa sijaitsevien tartunnan saaneiden sikakarjojen abortoiduissa sikiöissä.

**Esimerkki 1.2829**

Prospektiivinen tutkimus tehtiin 845 hiehovasikalle, jotka syntyivät vuonna 1991 30 holsteinmaitotilalla Kaakkois-Minnesotassa. Tutkimuksen tavoitteena oli kuvata lypsävasikoiden sairastuvuuden ja kuolleisuuden epidemiologiaa syntymästä 16 viikon ikään (painottaen hengityselinsairauksia), tutkia yksittäisten vasikoiden ja karjan hoitokäytäntöjä vasikoiden sairastuvuuden ja kuolleisuuden riskitekijöinä sekä validoida tuottajien tekemät kuolleisuusdiagnoosit. Kaikkien sairauksien, suolistotulehduksen ja keuhkokuumeen esiintyvyys oli 0,20, 0,15 ja 0,10 tapausta 100:aa vasikan riskipäivää kohti tutkimusjakson aikana. Suolitulehduksen riski oli suurin kolmen ensimmäisen elinviikon aikana, ja keuhkokuumeen riski oli suurin 10 viikon iässä. Kuolleisuusaste oli keskimäärin 11,8 %, 17,9 % ja 9,4 % kaikkien diagnoosien, suolitulehduksen ja keuhkokuumeen osalta. Keskimääräinen päivittäinen lihavuus syntymästä 16 viikon ikään erosi niiden tilojen välillä, joilla vasikoiden pitopaikat olivat riittämättömät (0,8 kg päivässä), ja niiden tilojen välillä, joilla vasikoiden pitopaikat olivat asianmukaiset (1,0 kg päivässä). Noin puolelta kohortin vasikoista (418) otettiin verinäytteet kuukausittain syntymästä 16 viikon ikään asti. Näytteitä otetuista vasikoista vain 19:llä vasikalla seerumin titterit nousivat nelinkertaisiksi hengitystieviruksia vastaan. Kuusitoista vasikkaa sai serokonversiota BVDV:lle, kaksi vasikkaa IBRV:lle ja yksi vasikka PI3-virukselle. Passiivisen siirron riittävyyden määrittämiseksi testatuista 98:sta alle 10 päivän ikäisestä vasikasta 35:llä (35,7 %) seerumin immunoglobuliinipitoisuus oli alle 800 mg dl-'. Kuolleisuudessa tai sairastuvuudessa ei ollut merkittäviä eroja niiden vasikoiden välillä, joilla oli riittävä passiivinen siirto, ja niiden vasikoiden välillä, joilla sitä ei ollut. Kuolleisuus oli 0,08 kuolemantapausta 100 vasikan riskipäivää kohti; 64 vasikkaa kuoli 16 kuukauden aikana. Kuoleman riski oli suurin 2 viikon iässä. Yleisin kuolinsyy oli suolitulehdus (28 kuolemantapausta, 44 % kaikista kuolemantapauksista) ja seuraavaksi yleisin keuhkokuume (19 kuolemantapausta, 30 % kaikista kuolemantapauksista). Verrattaessa kuolleisuuden tuottajadiagnoosia ja ruumiinavaustuloksia saatiin herkkyydeksi 58,3 % ja 56 % ja spesifisyydeksi \* Vastaava kirjoittaja osoitteessa: Minnesota Veterinary Hospital, 4545 Hodgson Road, Saint Paul, MN 55126, Yhdysvallat. Puh: -I-l-61 2-484333 1. Elsevier Science B.V. SSDl 0167.5877(95)01000-9 156 N.J. Siuula et al./ Preventiue Veterinary Medicine 27 (I 996) 155-l 71 tys 93 % ja 100 % tuottajadiagnoosien osalta, jotka koskevat suolitulehdusta ja keuhkokuumetta. Tuottajan diagnoosin ja ruumiinavaustuloksen välinen kappa-tilasto oli 0,47. Yleisimmät suolitulehdukseen kuolleista vasikoista eristetyt taudinaiheuttajat olivat rotavirus (viisi vasikkaa) ja Escherichia coli (neljä vasikkaa). Keuhkoista eristettyjä taudinaiheuttajia olivat Pasteurella multocida (kolme vasikkaa), Haemophilus somnus (kolme vasikkaa) ja Pasteurella haemolytica (yksi vasikka). Eläinlääketiede 27 (19 %) 155-171 157

**Tulos**

Minnesotan lypsykarjan hiehovasikoiden sairastuvuuden ja kuolleisuuden kuvaileva epidemiologia.

**Esimerkki 1.2830**

Krooniselle obstruktiiviselle keuhkosairaudelle (COPD) on ominaista krooninen hengitystietulehdus ja/tai keuhkoemfyseeman aiheuttama ilmavirran rajoittuminen. Krooninen keuhkoputkentulehdus, keuhkoemfyseema ja keuhkoastma voivat kaikki liittyä ilmavirtauksen rajoittumiseen, joten astman paheneminen voi liittyä keuhkoahtaumataudin patofysiologiaan. Lisäksi viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että astman paheneminen, eli virusten aiheuttama astma, voi liittyä monenlaisiin hengitystieviruksiin. Keuhkoahtaumataudin ja astman taustalla on erilaisia patofysiologisia prosesseja, ja siksi ne vaativat erilaista hoitoa. Sekä keuhkoahtaumataudin että astman pahenemisvaihe, jotka määritellään ja diagnosoidaan pääasiassa kliinisten oireiden perusteella, liittyy keuhkojen toiminnan nopeaan heikkenemiseen ja lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Astman ja/tai keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheessa havaitaan usein myös samankaltaisia taudinaiheuttajia, kuten ihmisen rinovirus, hengitystieoireyhtymävirus, influenssavirus, parainfluenssavirus ja koronavirus. Immuunivaste hengitystievirusinfektioille, joka voi olla yhteydessä pahenemisvaiheen vakavuuteen kummassakin sairaudessa, vaihtelee sekä keuhkoahtaumatautia että astmaa sairastavilla potilailla. Tässä suhteessa on ratkaisevan tärkeää tunnistaa ja ymmärtää sekä samankaltaisuudet että erot kliinisissä piirteissä keuhkoahtaumatautia ja/tai astmaa sairastavilla potilailla, joilla on hengitysteiden virusinfektioita, erityisesti pahenemisvaiheessa. Tässä katsauksessa pyritään määrittelyn, epidemiologian ja patofysiologian osalta tiivistämään sekä keuhkoahtaumataudin että astman pahenemisvaiheita koskeva nykyinen tietämys keskittymällä niihin liittyvien hengitystievirusinfektioiden kliiniseen merkitykseen.

**Tulos**

Virusten aiheuttamat pahenemisvaiheet astmassa ja keuhkoahtaumataudissa.

**Esimerkki 1.2831**

Tämän asiakirjan tarkoituksena on tutkia kullan roolia inflaatiosuojana Kiinan, Intian, Japanin, Ranskan, Yhdistyneen kuningaskunnan ja Yhdysvaltojen paikallisten kuukausittaisten kultahintojen perusteella vuosina 1955-2015. Laajennamme kirjallisuutta käyttämällä uutta lähestymistapaa epälineaarisen autoregressiivisen hajautetun viiveen (NARDL) mallin avulla (Shin et al., 2014) . Tämän mallin tärkein etu perustuu sen kykyyn vangita samanaikaisesti lyhyen ja pitkän aikavälin epäsymmetriat riippumattoman muuttujan (muuttujien) muutosten positiivisten ja negatiivisten osasummapoikkeamien avulla. Lisäksi käytämme paikallisia kullan hintoja sen sijaan, että käytämme Lontoosta tulevia kullan hintoja, jotka on muunnettu paikallisiksi valuutoiksi, kuten useimmissa aiemmissa tutkimuksissa. Tulokset osoittavat, että kulta ei kaikissa tapauksissa suojaa inflaatiolta pitkällä aikavälillä. Lyhyellä aikavälillä kulta suojaa inflaatiota ainoastaan Yhdistyneessä kuningaskunnassa, Yhdysvalloissa ja Intiassa. Kullan hinnan ja kuluttajahintaindeksin välillä ei myöskään ole pitkän aikavälin tasapainoa Kiinassa, Intiassa ja Ranskassa. Tämä ero voi johtua kullan perinteisistä näkökohdista ja kultakauppaa koskevasta tullivalvonnasta näissä maissa. Robustisuustarkastuksemme osoittaa, että tietojen aikataajuus ei muuta NARDL-mallin spesifikaatiota, mutta se voi muuttaa päätelmiä, jotka koskevat kullan roolia inflaatiosuojana tietyissä maissa.

**Tulos**

Onko kulta suoja inflaatiota vastaan? Uutta näyttöä epälineaarisesta ARDL-lähestymistavasta.

**Esimerkki 1.2832**

Tässä artikkelissa raportoidussa tutkimuksessa selvitetään, miksi kuluttajat valitsevat alueelliset matkatoimistot, joista he varaavat matkajärjestelyt. Kuluttajat voivat nykyään tehdä verkossa varauksia lentoyhtiöistä, majoituksesta, kuljetuksista, kiertomatkoista ja muista vastaavista tuotteista, joten miksi he silti tekevät varaukset matkatoimistoissa? Tässä artikkelissa määritellään ominaisuudet, joita kuluttajat etsivät matkatoimistolta tai konsultilta, ja määritetään niiden suhteellinen merkitys heidän valintaprosessissaan. Tutkimus toteutettiin kahdessa vaiheessa. Ensimmäisessä vaiheessa haastateltiin syvähaastatteluin 10 matkatoimiston käyttäjää ja kolmea matkakonsulttia. Toisessa vaiheessa tehtiin postikysely 400:lle matkatoimiston käyttäjälle Darling Downsin alueella Queenslandissa Australiassa. Alue on alueellisuudestaan huolimatta merkittävä matkailun kuluttaja, sillä pelkästään Toowoomban kaupungissa on noin kahdeksan matkatoimistoa. Syvähaastatteluissa korostui tarve poistaa tutkimuskysymyksistä kaksi erityistä toimiston ominaisuutta, toimiston myynninedistäminen ja esitteiden riittävä tarjonta, ja korvata ne pysäköinti- ja matkapalkkio-ohjelmilla tutkimisen arvoisina tekijöinä. Tutkimustulokset osoittivat, että kuluttajien valintaan vaikutti 12 merkittävää ominaisuutta, ja näistä tärkeimpiä olivat neuvojien tietämys ja kokemus sekä neuvojien avuliaisuus ja ystävällisyys. Erityisen huomionarvoista oli se, että nämä ominaisuudet liittyivät konsulttiin eivätkä virastoon sinänsä. Matkapalkkio-ohjelmia pidettiin tässä tutkimuksessa vähiten vaikuttavina.

**Tulos**

Tärkeimmät tekijät, jotka vaikuttavat kuluttajien matkatoimistojen valintaan

**Esimerkki 1.2833**

Taustaa Joka talvi sairaaloiden hoidon laatu heikkenee lastenosastoilla, koska lasten infektiosairaudet lisääntyvät ja johtavat ylikuormitettuihin yksiköihin. Vuodepaikkojen käyttöaste ylittää usein hyvän sairaalavuodeosastohallinnon 85 prosentin raja-arvon, mikä voi johtaa huonoihin työolosuhteisiin. Tässä tutkimuksessa selvitetään, miten QoC-arvoja voitaisiin parantaa investoimalla lisävuoteisiin ja/tai parantamalla rokotusohjelmia rokotteilla ehkäistäviä tartuntatauteja vastaan. Menetelmät Valittiin Cobb-Douglas-malli määrittämään QoC:n parantuminen (%) kahden strategian funktiona (rotavirusrokotuskattavuus [%] ja lisäsairaalavuoteiden lisääminen [% olemassa olevista vuoteista]), jolloin voitiin tuottaa parannusiskokertoimia. Tämän jälkeen sovellettiin budjetin minimointia sen määrittämiseksi, minkälainen kahden strategian yhdistelmä tarvitaan, jotta saavutetaan tietty QoC-parannus pienimmillä kustannuksilla. Esimerkkinä käytettiin Jessan sairaalan (Hasselt, Belgia) tietoja. Rokotettavan valuma-alueen vuotuinen väestömäärä oli 7000 lasta; talvikauden pituus oli 90 päivää, ja käytettävissä oli 34 pediatrista vuodepaikkaa. Rotavirusrokotuksen kustannukset kurssia kohti olivat 118,26 euroa ja lastenhoitopaikan päivittäiset kustannukset 436,53 euroa. Tavoitteeksi asetettiin 50 prosentin parannus. Malli rakennettiin ensin perusparametrien arvoilla. Tulokset Malli ennusti, että 64 prosentin rokotuskattavuus ja 39 prosentin lisäsairaalavuodepaikkojen (& 13 lisävuodepaikkaa) yhdistelmä talvella parantaisi QoC-arvoja 50 prosentilla vähimmäismäärärahoilla. Johtopäätökset Mallin avulla voidaan määrittää terveydenhuoltobudjetin tehokkain jako rotavirusrokotusten ja vuodeosastojen lisäämisen välillä, jotta voidaan parantaa QoC-arvoja vuotuisten talviaikojen epidemioiden aikana.

**Tulos**

Sairaalahoidon laadun parantaminen talviaikana optimoimalla budjetin kohdentaminen rotavirusrokotusten ja vuodeosastojen laajentamisen välillä.

**Esimerkki 1.2834**

Sian munuaisista peräisin olevat CPK-solut infektoitiin transmissible gastroenteritis (TGE) -viruksen heikennetyllä TO-163-kannalla ja fuusioitiin infektoimattomien Vero-solujen kanssa polyetyleeniglykolin läsnäollessa. Fuusioitujen solujen toistuva yhteenkasvatus infektoimattomien Vero-solujen kanssa sai viruksen kasvamaan Vero-soluissa. Vero-soluihin sopeutunut virus sai kyvyn infektoida ja tuottaa sytopaattisia vaikutuksia useissa muissa ei-sulkusolulinjoissa, jotka eivät ole sorkkaperäisiä. Epäsuorassa immunofluoresenssissa ja Western-blottauksessa, jossa käytettiin TGE-viruksen monoklonaalisia ja polyklonaalisia vasta-aineita, ei havaittu merkittäviä eroja viruksen polypeptidien välillä Vero-soluihin sopeutuneen TO-163-kannan ja sen emokannan välillä. Tarttuva gastroenteriittivirus (TGE-virus) on koronavirus, jolla on kuori ja positiivisen säikeen RNA-genomi. Virionissa on kolme rakenneproteiinia: peplomeri (S tai E 2), transmembraani (M tai E 1) ja nukleokapsidi (N) [4] . Virus replikoituu pääasiassa ohutsuolen kylkiluiden epiteelisoluissa, ja se aiheuttaa tartunnan saaneilla sioilla ripulia [11, 17] . Vaikka kliinisiä oireita ei ole selvästi osoitettu, myös hengitystiet ja nielurisat ovat alttiita tartunnalle [3, 8, 15] . TGE-viruksen isäntäalue on muiden koronavirusten tavoin rajallinen [16], ja viruksen levittämiseen käytetään yleisesti sian soluviljelmiä, vaikka koiran [12] ja kissan [6] soluviljelmiä käytetään harvemmin. TGE-virusta yritettiin sovittaa Vero-soluihin, jotka eivät ole TGE-virusinfektiolle alttiita. Sian munuaisista [10] peräisin oleviin CPK-soluihin inokuloitiin TGE-viruksen avirulentti TO-163-kanta [5] infektiokertoimella 10 ja niitä inkuboitiin 37 °C:ssa 18 tunnin ajan.

**Tulos**

Tarttuvan gastroenteriittiviruksen sopeutuminen kasvamaan ei-permisssiivisissä Vero-soluissa Lyhyt raportti

**Esimerkki 1.2835**

Taustaa: Vakiovarotoimet ovat ensimmäinen suojautumiskeino verelle ja kehon nesteille altistumista vastaan. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, miten sairaanhoitajat noudattavat varotoimia, ja selvittää varotoimien noudattamiseen vaikuttavia tekijöitä. Menetelmät: Tämä tutkimus oli eksploratiivinen poikkileikkaustutkimus. Tutkimukseen valittiin yhteensä 339 sairaanhoitajaa yhdeksästä yleissairaalasta ja kolmesta korkea-asteen sairaalasta, jotka sijaitsevat kolmessa eteläkorealaisessa kaupungissa. Hierarkkista regressiota käytettiin sosiodemografisten, yksilöllisten ja institutionaalisten tekijöiden vaikutusten tutkimiseen. Tulokset: Korkeampi tai positiivinen asenne oli lopullisessa mallissa vahvin SP:n noudattamiseen vaikuttava tekijä, ja sen jälkeen tulivat alenevassa järjestyksessä hallinnollinen tuki, sairaalatyypit ja turvallisuusilmapiiri. Nämä neljä muuttujaa selittivät 26,0 prosenttia SP:n noudattamisen varianssista. Päätelmät: Sairaanhoitajien asenteet SP:tä kohtaan ovat tärkeitä, kun halutaan lisätä SP:n parhaiden käytäntöjen noudattamista. Sairaanhoitajien sitoutuminen SP:iin paranee, jos eri sairaalatyypeissä luodaan turvallisia ympäristöjä ja jos johdon tuki ja hallinnolliset toimet ovat tukevia ja jatkuvia.

**Tulos**

Tekijät, jotka vaikuttavat sairaanhoitajien tavanomaisten varotoimenpiteiden noudattamiseen Etelä-Korean sairaalaympäristössä

**Esimerkki 1.2836**

Sian tarttuvan gastroenteriittikoronaviruksen (TGEV) Purdue-kannan 20 kilotavun genomin 3'-pää kopioitiin cDNA:ksi oligo(dT)-alustuksen jälkeen, ja kaksisäikeinen tuote kloonattiin pUC9-vektorin P&I-kohtaan. Yksi 2,0 kilotavun klooni sisälsi osan poly(A)-hännästä, ja se sekvensoitiin kokonaisuudessaan käyttäen Maxamin ja Gilbertin kemiallista menetelmää. Toinen 0,7 kb:n klooni sisälsi myös osan poly(A)-hännästä, ja se sekvensoitiin osittain genomin 3'-loppuosan primaarirakenteen vahvistamiseksi. Avoimien lukukehysten tarkastelun perusteella tunnistettiin kaksi potentiaalista, päällekkäistä geeniä 3'-päässä olevasta 1663-emäksisestä sekvenssistä. Ensimmäinen geeni koodaa 382 aminohappoa sisältävää proteiinia, jonka moolimassa on 43,426 ja joka on ilmeinen nukleokapsidiproteiini koon, kemiallisten ominaisuuksien ja aminohapposekvenssihomologian perusteella muiden koronaviruksen nukleokapsidiproteiinien kanssa. Sen 5'-puolella on ainakin osa matriisiproteiinigeenistä. Toinen koodaa hypoteettista 78 aminohappoa sisältävää proteiinia, jonka moolimassa on 9101 ja joka on hydrofobinen molemmista päistään. Määritettiin myös 276 emäksen pituinen 3'-proksimaalinen ei-koodaava sekvenssi, ja 9 nukleotidin pituinen konservoitunut jakso lähellä poly(A)-häntää todettiin olevan yhteinen TGEV:lle, hiiren hepatiittikoronavirukselle ja lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen koronavirukselle. Q 1986 Academic press, I~C.

**Tulos**

Sian tarttuvan gastroenteriittikoronaviruksen nukleokapsidiproteiinigeenin sekvenssianalyysi

**Esimerkki 1.2837**

Sokerilohen (Oncorhynchus nerka) ja kirjolohen (Oncorhynchus tshawytscha) ikonisten ja keskeisten populaatioiden romahtaminen Koillis-Tyynellämerellä on erittäin huolestuttavaa. On arveltu, että tartuntataudit voivat vaikuttaa taantumiseen, mutta Tyynenmeren lohille endeemisistä viruksista tiedetään vain vähän. Metatranskriptominen sekvensointi ja kuolleiden ja kuolleiden viljeltyjen kirjolohien seuranta paljastivat uuden arenaviruksen, reoviruksen ja nidoviruksen. Sekvensointi paljasti kaksi erilaista arenavirusvarianttia, jotka kumpikin tartuttavat luonnonvaraista kirjolohta ja nokilohta. In situ -hybridisaatio paikallisti arenaviruksen pääasiassa verisoluihin. Populaatiotutkimukset, joissa tutkittiin >6000 luonnonvaraista kirjolohi- ja nokilohenpoikasta, osoittivat, että virukset jakautuvat eri tavoin, mikä viittaa erilaisiin epidemiologisiin prosesseihin. Se, että kuolleista ja kuolevista viljellyistä lohista löydettiin aiemmin tuntemattomia viruksia, jotka ovat laajalti levinneet myös luonnonvaraisissa lohissa, korostaa virustautien mahdollista merkitystä luonnonvaraisten kalakantojen populaatiodynamiikassa ja uhkaa, jonka nämä virukset voivat aiheuttaa vesiviljelylle.

**Tulos**

Uhanalaiset luonnonvaraiset lohet ovat saaneet tartunnan äskettäin löydetyistä viruksista.

**Esimerkki 1.2838**

Eri solutyypit sekä imukudoksissa että muissa kudoksissa tuottavat interleukiini (IL)-10:tä, joka on anti-inflammatorinen sytokiini, hiiren sytomegalovirusinfektion (MCMV) aikana. IL-10:n toimintaa maksassa akuutin infektion aikana ja soluja, jotka tuottavat tätä sytokiinia tässä paikassa, ei ole tutkittu laajasti. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että IL-10:n tuotanto maksassa on kohonnut C57BL/6-hiirillä myöhäisen akuutin MCMV-infektion aikana. Käyttämällä IL-10:n vihreän fluoresenssiproteiinin (GFP) reportteri knock-in-hiiriä, jota kutsutaan IL-10-internal ribosomal entry site (IRES)-GFP-enhanced reporteriksi (tiger), NK-solut tunnistetaan tärkeimmiksi IL-10:tä ilmentäviksi soluiksi maksassa infektion jälkeen T-solujen ja muiden leukosyyttien ohella. IL-10:n puuttuessa hiirillä esiintyy infektion aikana huomattavaa proinflammatoristen sytokiinien ja maksaan tunkeutuvien mononukleaaristen solujen ja lymfosyyttien määrän nousua. IL-10:n puute lisää myös maksavaurioita parantamatta viruksen poistumista tästä paikasta. Tulokset osoittavat, että maksan IL-10:tä tuottavat solut suojaavat sivuvammoilta moduloimalla MCMV-infektioon liittyvää tulehdusvastetta. Sitaatti: (2012) IL-10-välitteinen maksatulehduksen säätely akuutin hiiren sytomegalovirusinfektion aikana. PLoS ONE 7(8): e42850.

**Tulos**

IL-10-välitteinen maksatulehduksen säätely akuutin hiiren sytomegalovirusinfektion aikana.

**Esimerkki 1.2839**

QX-tyyppisen genotyypin kaltaisten tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) isolaattien osuus on kasvanut ajan myötä. Jotta IBV:n epidemiologiaa ja patogeenisuutta Kiinassa voitaisiin ymmärtää paremmin ja tarttuvan keuhkoputkentulehduksen (IB) leviämistä valvoa, teimme tässä yhteydessä sekvenssianalyysejä ja tarkastelimme vuosina 2017 ja 2018 sairastuneista parvista saatujen viiden kenttäisolaatin patogeenisuutta. Sekvenssianalyysit osoittivat, että kaikki nämä 5 kantaa sekä monet muiden tutkijoiden viimeaikaiset kenttäisolaatit kuuluivat QX:n kaltaiseen IBV-genotyyppiin, joka oli kaukana sukua kaupallisille rokotekannoille. Viruspatogeenisuuskokeet osoittivat, että isolaatit aiheuttivat suurta sairastuvuutta ja vakavaa ciliostaasia kanoissa, vaikka ne aiheuttivat lievempää letaliteettia. Tämä antaa lisätodisteita siitä, että QX:n kaltaisen IBV:n esiintyminen on edelleen merkittävä ongelma siipikarjateollisuudessa, ja IBV:n epidemiologiaa ja patogeenisuutta koskevat tiedot voivat auttaa IB:n torjunnassa.

**Tulos**

Kiinassa vuosina 2017 ja 2018 eristetyn QX:n kaltaisen lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen molekyyliominaisuudet ja patogeenisuusanalyysi.

**Esimerkki 1.2840**

Kirjoittajat tekivät tutkimuksen, jossa käytettiin valvontamenetelmiä leikkaussalien kontaminaation tunnistamiseksi ja infektioiden torjuntamenettelyjen tehokkuuden arvioimiseksi. Viridans-streptokokkeja arvioitiin suun kontaminaation biologisina indikaattoreina. Viridans-streptokokkeja, joita esiintyy runsaasti ihmisen syljessä, havaittiin leikkaussalien pinnoilla sen jälkeen, kun hammashoito oli päättynyt ja pinnat oli desinfioitu. Tulokset vahvistavat nykyiset infektioiden torjuntaa koskevat käsitteet, jotka on osoitettu esteettisillä menetelmillä.

**Tulos**

RISTIKONTAMINAATIO HAMMASLÄÄKÄRIN LEIKKAUSSALISSA

**Esimerkki 1.2841**

Elävät rekombinanttibakteerit ovat houkuttelevia antigeenin levitysjärjestelmiä, jotka voivat saada aikaan sekä limakalvovasteen että systeemisen immuunivasteen heterologisia antigeenejä vastaan. Ensimmäiset kehitetyt elävät rekombinanttibakteerivektorit olivat peräisin heikennetyistä patogeenisistä mikro-organismeista. Sen lisäksi, että patogeenisten organismien stabiilien heikennettyjen mutanttien rakentamisessa on usein vaikeuksia, heikennetyissä patogeeneissä saattaa säilyä virulenssin jäännöstaso, jonka vuoksi ne eivät sovellu rokotettaviksi osittain immuunipuutteisille henkilöille, kuten pikkulapsille, vanhuksille tai immuunipuutteisille potilaille. Vaihtoehtona tälle strategialle voidaan käyttää elävien antigeenien kantajina ei-patogeenisiä elintarvikekelpoisia maitohappobakteereja (LAB). Tässä artikkelissa tarkastellaan LAB-rokotteita, jotka on valmistettu käyttäen muita antigeenejä kuin jäykkäkouristustoksiinin C-fragmenttia bakteeri-, virus- ja loisinfektioiden aiheuttajia vastaan ja joista on tehty suojaustutkimuksia. LAB-rokotteiden kehittämisessä käytetyt antigeenit kuvataan lyhyesti, samoin kuin näiden järjestelmien tehokkuus suojaustutkimuksissa. Lisäksi korostetaan näiden järjestelmien suorituskykyyn vaikuttavia avaintekijöitä.

**Tulos**

Maitohappobakteereihin perustuvien rokotteenjakeluvälineiden kehittäminen

**Esimerkki 1.2842**

Kärpästen tiedetään olevan bakteeri-, virus- ja loistautien mekaanisia vektoreita. Vaikka kärpästen tiedetään siirtävän tauteja, puhdistuskäyttäytymisen vaikutuksia ei ole tutkittu hyvin. Tässä tutkimuksessa kvantifioitiin kolmen kärpäslajin puhdistustehokkuutta ja -käyttäytymistä: Sarcophaga bullata, Musca domestica L. ja Drosophila virilis. Kärpäset siirrettiin Escherichia coli- tai Pseudomonas aeruginosa -levyille ja niiden annettiin kävellä bakteerien päällä yhteensä 5 minuutin ajan. Kun kärpäset olivat saastuneet, ne joko kerättiin välittömästi bakteerien kvantifioimiseksi tai asetettiin steriileille levyille puhdistettaviksi 5 tai 10 minuutiksi. Puhdistuksen jälkeen kärpäset asetettiin putkiin, joissa oli 1 ml steriiliä 0,85-prosenttista suolaliuosta, ja niitä ravisteltiin varovasti 1 minuutin ajan bakteerien poistamiseksi. Tehtiin sarjalaimennos, ja 50 ml:n spot-tiitterit levytettiin. Myös puhdistuskäyttäytymistä seurattiin ja pisteytettiin 5 minuutin ajan. Tulokset osoittavat, että bakteerit vähenivät molempien bakteerien osalta kaikilla kolmella kärpäslajilla. Sarcophaga bullata ja D. virilis osoittivat molempien bakteerien merkittävää vähenemistä 10 minuutissa, kun taas M. domestica osoitti merkittävää vähenemistä vain P. aeruginosa -bakteerin osalta. Puhdistuskäyttäytyminen lisääntyi merkittävästi bakteereille altistuneilla kärpäsillä verrattuna kärpäsiin, joita ei altistettu bakteereille. Tämä tutkimus on tärkeä, koska se osoittaa, että kärpästen puhdistus voi vaikuttaa tautien mekaaniseen tarttumiseen, ja lisätutkimuksissa olisi tarkasteltava kärpästen kykyä poistaa muunlaisia mikro-organismeja.

**Tulos**

Kärpästen puhdistuskäyttäytymisen merkitys Escherichia coli- ja Pseudomonas aeruginosa -bakteerien kulkeutumisessa.

**Esimerkki 1.2843**

Solunulkoisten vesikkelien (EV) uskotaan olevan tärkeitä solujen ja solujen välisessä viestinnässä, ja ne ovat herättäneet suurta kiinnostusta mahdollisina sairauksien biomarkkereina. Kvantitatiivisia menetelmiä, joiden avulla voitaisiin selvittää vapautumisen taustalla olevia mekanismeja, on kuitenkin vähän. Tässä kuvataan solupohjainen määritys EV:n vapautumisen seuraamiseksi käyttäen EV-rikastettua tetraspaniini CD63:a, joka on fuusioitu pieneen, ATP:stä riippumattomaan reportteri-entsyymiin, nanoluciferaasiin. CD63:a sisältävien EV:iden vapautumista stabiilisti ilmentävistä solulinjoista seurattiin vertaamalla luciferaasin aktiivisuutta viljelymediassa soluihin jäävään aktiivisuuteen. HEK293-, U2OS-, U87- ja SKMel28-soluista vapautui 5 tunnin aikana 0,3-0,6 % solujen CD63:n kokonaismäärästä EV:n muodossa, mikä vaihteli solulinjoittain. Tunnistaaksemme CD63:a sisältävien EV:iden erittymisen kannalta tärkeät solukoneistot suoritimme biologisesti aktiivisten kemikaalien seulonnan HEK293-soluissa. Vaikka suurin osa yhdisteistä ei vaikuttanut merkittävästi EV:n vapautumiseen, solujen käsittely plekomakrolidien bafilomysiinillä tai konkanamysiinillä, joiden tiedetään inhiboivan V-ATPaasia, lisäsi dramaattisesti EV:n vapautumista. Mielenkiintoista on, että endosomaalisen luumenin alkalisoinnilla heikkojen emästen avulla ei ollut vaikutusta, mikä viittaa siihen, että V-ATPaasin estäjät tehostavat EV:n vapautumista pH:sta riippumattomasti. Kyky kvantifioida EV:t pienissä näytteissä mahdollistaa tulevaisuudessa yksityiskohtaiset tutkimukset vapautumisen kinetiikasta sekä kemiallisen ja geneettisen seulonnan jatkamisen EV:n erittymiseen osallistuvien reittien määrittelemiseksi.

**Tulos**

Solupohjainen määritys CD63:a sisältävien solunulkoisten vesikkelien määrittämiseksi.

**Esimerkki 1.2844**

Monenväliset järjestöt määrittelevät ja operationalisoivat terveyden ja kehityksen monin eri tavoin. Maailman terveysjärjestö (WHO) ja Maailmanpankki ovat kaksi hallitsevaa toimijaa terveyden ja kehityksen alalla. Kumpikin edustaa erilaista ihannetta terveydestä suhteessa kehitysprosessiin. WHO määrittelee terveyden ihmisoikeudeksi ja keskittyy terveystuloksiin kehityksen panoksena ja tuloksena. Maailmanpankin lähestymistapa kehitykseen keskittyy pitkälti makrotaloudelliseen kasvuun inhimillisten voimavarojen panoksena. Maailmanpankista tuli johtava toimija kansainvälisessä terveyspolitiikassa 1990-luvulla, kun se operationalisoi terveyden rahoitus- ja terveydenhuoltojärjestelmien tuloksena. Tässä luvussa tarkastellaan WHO:n ja Maailmanpankin ohjelmatyötä, jolla pyritään edistämään kehitystä terveysinvestointien tai makrotaloudellisen sopeuttamisen avulla. Tulokset ovat vaihtelevia. Perusterveydenhuollon parantamiseen tähtäävillä toimilla onnistuttiin parantamaan alle viisivuotiaiden lasten terveystilannetta, mutta niillä oli vain vähän vaikutusta äitiyskuolleisuuteen. Rakennesopeutusohjelmilla saavutettiin kohtalaista menestystä keskipitkän ja pitkän aikavälin talouskasvussa, mutta ne lisäsivät terveyseroja. Nämä vaihtelevat tulokset johtivat siihen, että Yhdistyneet Kansakunnat pyrki edistämään monialaista lähestymistapaa kehitykseen, jota vuosituhannen kehitystavoitteet ja kestävän kehityksen tavoitteet tukevat.

**Tulos**

Kansainväliset järjestöt ja niiden lähestymistavat kehityksen edistämiseen

**Esimerkki 1.2845**

Rekombinanttihiukkaset säilyttävät samanlaiset antigeeniset ominaisuudet kuin aidot viruskapsidit, ja siksi niitä on käytetty monistumattomina alayksikkörokotteina virusinfektioita ja -sairauksia vastaan. Lisäksi itse kootut, moniarvoiset subvirushiukkaset ovat erinomaisia alustoja vieraiden antigeenien esittämiseen immuniteetin vahvistamiseksi rokotteiden kehittämiseksi. Nämä subvirushiukkaspohjaiset rokotteet eivät tartu ja ovat siten turvallisempia kuin perinteiset elävät heikennetyt ja inaktivoidut rokotteet. Markkinoilla on saatavilla useita VLP-rokotteita, ja kliinisessä tai prekliinisessä kehitystyössä on lukuisia muita, myös kaksoisrokotteita useampaa kuin yhtä patogeeniä vastaan. Tässä artikkelissa annetaan ajantasainen katsaus näihin pyrkimyksiin.

**Tulos**

Subvirushiukkanen rokotteena ja rokotealustana

**Esimerkki 1.2846**

Herpes simplex -virus 1:n (HSV-1) infektoimissa soluissa G4:ää esiintyy massiivisesti viruksen replikaation aikana. Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään mahdollisuutta kohdistaa HSV-1:n G4:t HSV-1:n G4-ligandiin ydinvälitteisen laajennetun naftaleenidi-imidin (c-exNDI) avulla. Biofysikaalinen ja biomolekulaarinen analyysi osoitti, että c-exNDI stabiloi HSV-1:n G4:t konsentraatiosta riippuvaisella tavalla. MS-kilpailumäärityksissä c-exNDI tunnisti HSV-1:n G4:t mieluummin kuin solujen telomeeriset G4:t, jotka ovat eniten edustettuina soluissa; myös muut vähemmän esiintyvät solujen G4:t tunnistettiin. HSV-1-infektoituneiden solujen käsittely c-exNDI:llä pieninä nanomolaarisina pitoisuuksina aiheutti merkittävän viruksen eston ilman sytotoksisuutta. Vaikutusmekanismi johtui G4-välitteisestä viruksen DNA:n replikaation estämisestä, mikä heikentää viruksen geenien transkriptiota. Tietomme viittaavat siihen, että havaittu voimakas viruksen vastainen aktiivisuus ja vähäinen sytotoksisuus riippuvat pääasiassa yhdistelmästä, joka perustuu c-exNDI:n affiniteettiin HSV-1:n G4:iin ja niiden massiiviseen läsnäoloon infektion aikana. HSV-1 G4:t voivat näin ollen edustaa uusia tehokkaita antiviraalisia kohteita: se, että yksikään nykyinen antiherpetiikkalääke ei hyödynnä niitä ja niiden läsnäolo viruksen genomissa, joka vastaa sekä aktiivisista että latenteista HSV-infektioista, tekee niistä erityisen houkuttelevia. G-kvadrupleksit (G4) ovat nukleiinihappojen sekundäärirakenteita, joita voi muodostua yksisäikeisiin G-rikkaisiin sekvensseihin fysiologisissa olosuhteissa 1 . Neljä G:tä sitoutuu Hoogsteen-tyyppisten vetysidosten avulla emäspareihin muodostaen G-kvadrupseja, jotka pinoutuvat muodostaen G4:n. K+ -kationien läsnäolo tukee erityisesti G4:n muodostumista ja vakautta 2 . Säikeiden suuntautumisen perusteella G4:t voivat omaksua kolme päätopologiaa: rinnakkaiset, antiparalleeliset ja hybridityyppiset rakenteet. Eukaryooteissa G4:n on osoitettu osallistuvan keskeisiin säätelytehtäviin, kuten geenipromoottorien ja tehostimien transkriptiosäätelyyn, translaatioon, kromatiinin epigeneettiseen säätelyyn ja DNA-rekombinaatioon 3-7 . G-kvadrupleksin muodostavien motiivien laajeneminen on yhdistetty ihmisen neurologisiin häiriöihin 4, 8, 9 . G4-moduulien muodostumista in vivo on vahvistettu löytämällä soluproteiineja, jotka tunnistavat spesifisesti G4-moduuleja 10, 11 , ja kehittämällä G4-spesifisiä vasta-aineita 12, 13 . Hiljattain on osoitettu G4:ien esiintyminen viruksissa ja niiden osallistuminen virusten avainvaiheisiin 14 . G4:t on yhdistetty ihmisen immuunikatoviruksen patogeenisiin mekanismeihin, joissa on tunnistettu funktionaalisesti merkittäviä G4:iä 5, 11, 15-17 ja joita G4-ligandit ovat vakauttaneet, mikä on johtanut viruksenvastaisiin vaikutuksiin 5, 18, 19 . G4:t on raportoitu SARS-koronaviruksen 20 , ihmisen papilloomaviruksen, zika- ja ebolaviruksen sekä hepatiitti C -viruksen genomissa 21-24 . Herpesviruksista RNA G4:n on todettu osallistuvan Epstein-Barr-viruksen DNA:n replikaation ja translaation säätelyyn 25, 26 . Olemme osoittaneet, että herpes simplex -virus 1:llä (HSV-1) on useita toistoja tärkeistä G4:ää muodostavista sekvensseistä, joita G4-ligandi voi vakauttaa estämällä viruksen DNA:n replikaation 27 . Lisäksi osoitettiin, että HSV-1:n G4:t, jotka visualisoitiin G4-spesifisen vasta-aineen avulla infektoituneissa soluissa 12 , muodostuvat massiivisesti solun tumaan, saavuttavat huippunsa viruksen replikaation aikana ja lokalisoituvat viruksen genomin solunsisäisten liikkeiden mukaisesti 28 . G4-rakenteiden osallistuminen useisiin ihmisen sairauksiin johti G4:iin kohdistuvien pienten molekyylien kehittämiseen 7, 29 . Kuitenkin vain hyvin harvoja niistä on testattu viruksia vastaan, eli Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RepoRts | 7: 2341 | 7: 2341 |

**Tulos**

Ytimeltään pidennetty naftaleenidi-imidin G-kvadrupleksiligandi estää tehokkaasti herpes simplex -viruksen 1 replikaatiota OPEN

**Esimerkki 1.2847**

Coronavirus-sukuun kuuluu noin 25 koronavirus-lajia (CoV), jotka ovat tärkeitä taudinaiheuttajia, jotka aiheuttavat erittäin yleisiä ja usein vakavia tai kuolemaan johtavia tauteja ihmisille ja eläimille. Niiden tartuntojen estämiseksi ei ole saatavilla lisensoituja erityisiä lääkkeitä. Erilaiset isännän reseptorit soluihin pääsyä varten, heikosti konservoituneet rakenneproteiinit (antigeenit) sekä CoV:ien korkea mutaatio- ja rekombinaatiomäärä aiheuttavat merkittävän ongelman laajakirjoisten CoV-lääkkeiden ja -rokotteiden kehittämiselle. CoV:n pääproteaasien (M pro s), jotka ovat keskeisiä entsyymejä viruksen geenien ilmentymisessä ja replikaatiossa, havaittiin jakavan erittäin konservatiivisen substraatin tunnistustaskun vertailemalla neljää kiderakennetta ja homologiamallia, jotka edustavat kaikkia kolmea Coronavirus-suvun geneettistä klusteria. Tätä päätelmää tukivat myös entsyymiaktiivisuusmääritykset. Mekanismiin perustuvat irreversiibelit inhibiittorit suunniteltiin tämän konservoidun rakennealueen perusteella, ja yhtenäinen inhibiittorimekanismi selvitettiin vakavasta akuutista hengitystieoireyhtymästä kärsivän CoV:n ja sikojen tarttuvan gastroenteriittiviruksen M pro -inhibiittorikompleksien rakenteista. Rakenneavusteinen optimointiohjelma on tuottanut yhdisteitä, joilla on nopea in vitro -inaktivaatio useiden CoV:n M pro -entsyymien kanssa, voimakas antiviraalinen aktiivisuus ja erittäin alhainen solutoksisuus solupohjaisissa testeissä. Lisämuokkaus voi johtaa nopeasti sellaisen yksittäisen aineen löytämiseen, jolla on kliinistä potentiaalia nykyisiä ja mahdollisia tulevia uusia CoV:hen liittyviä tauteja vastaan. Viittaus: Yang H, Xie W, Xue X, Yang K, Ma J, et al. (2005) Design of wide-spectrum inhibitors targeting coronavirus main proteases. PLoS Biol 3(10): e324.

**Tulos**

Coronaviruksen pääproteaaseihin kohdistuvien laajakirjoisten inhibiittorien suunnittelu

**Esimerkki 1.2848**

Afrikan kuivilla alueilla paimentolaiset ovat kohdanneet uusia haasteita, jotka liittyvät muun muassa ympäristön aiheuttamiin häiriöihin ja stressiin. Pohjois-Keniassa sateiden vähentyessä ja kuivuuden yleistyessä paimentolaiset ovat muun muassa keskittyneet yhä enemmän kamelipaimentamiseen. Kameleita on alettu pitää korkeammilla paikoilla ja sellaisten ihmisten toimesta, jotka aiemmin eivät juurikaan pitäneet kameleita. Kehitys on ymmärretty ilmastonmuutokseen sopeutumisen strategiana ja keinona parantaa ilmastokestävyyttä. Vuodesta 2003 lähtien kehitysyhteistyöjärjestöt ovat alkaneet edistää kehitystä jakamalla kameleita alueella. Tähän mennessä on tiedetty vain vähän kamelien lisääntyneen käytön luonteesta, syistä ja seurauksista. Tässä asiakirjassa käsitellään näitä kysymyksiä ja päädytään siihen, että kamelit parantavat kestävyyttä tällä kuivilla alueilla, mutta vain tietyissä ilmastonmuutosskenaarioissa ja vain joidenkin ryhmien osalta.

**Tulos**

Kamelit ja ilmastokestävyys: Pohjois-Keniassa

**Esimerkki 1.2849**

Vuonna 2019 ilmestyneen uuden koronaviruksen (COVID-19) oireettoman leviämisen ominaisuuksien osalta tässä tutkimuksessa rakennettiin SAIRD-malli (susceptible-asymptomatic-infected-recovered-death), jossa otettiin huomioon ihmisten liikkuvuus. COVID-19:n leviämistä simuloitiin laskennallisilla kokeilla, jotta voitiin tunnistaa mekanismit, joiden taustalla on kaupunkien ja asuinalueiden sulkemisten vaikutus epidemian leviämisen hallintaan. Tulokset: Kaupunkien sulkemistoimenpiteiden toteuttaminen johti liikkuvuuden vähenemisen vuoksi korkeampaan kuolleisuuteen näissä kaupungeissa. Lisäksi kaupunkien sulkeminen yhdessä sairaalapaikkojen lisäämisen kanssa johti parempaan paranemiseen ja pienempään kuolleisuuteen. Asuinyksiköiden tiukka täytäntöönpano ja varhainen lukitseminen hillitsi tehokkaasti epidemian leviämistä ja vähensi sairaalavuodepaikkojen tarvetta. COVID-19:n leviämisen estämiseksi olisi toteutettava toimenpiteitä kaupunkien ja asuintalojen sulkemiseksi. Lisäksi lääkintäresursseja olisi lisättävä lukituissa kaupungeissa. Näiden toimenpiteiden toteuttaminen vähentäisi viruksen leviämistä muihin kaupunkeihin ja mahdollistaisi potilaiden asianmukaisen hoidon lukitussa kaupungissa.

**Tulos**

Kaupunkien ja asuinalueiden lukitusten vaikutus COVID-19:n ehkäisyyn ja torjuntaan.

**Esimerkki 1.2850**

Taustaa: Suoliston tartuntataudit ovat aiheuttaneet lukuisia kuolemantapauksia maailmanlaajuisesti, erityisesti lasten keskuudessa. Kiinassa kahdeksan tartuntatautia on lueteltu ilmoitettaviksi tartuntataudeiksi, mukaan luettuina kolera, poliomyeliitti, punatauti, lavantauti ja paratyfoosi (TAP), virushepatiitti A, virushepatiitti E, käsi-, jalka-suu- ja sorkkatauti (HFMD) ja muut tarttuvat ripulitaudit (OIDD). Tutkimuksen tavoitteena on analysoida tartuntatautien alueellista ja ajallista jakautumista vuosina 2006-2016. Menetelmät: Tiedot IID-tautien esiintyvyydestä vuosina 2006-2016 kerättiin Kiinan tautien valvonta- ja ehkäisykeskuksen julkaisemasta kansanterveystieteellisestä tietokeskuksesta. Tässä tutkimuksessa sovellettiin kausittaista hajoamisanalyysiä, alueellista autokorrelaatioanalyysiä ja aika-avaruuskaavioanalyysiä. IID-tapausten spatio-temporaalisen jakautumisen visualisoimiseksi laadittiin piirroksia ja karttoja. Tulokset: Ajallisen analyysin osalta HFMD:n ja hepatiitti E:n ilmaantuvuus osoitti selkeää nousevaa suuntausta, kun taas TAP:n, punataudin ja hepatiitti A:n ilmaantuvuus osoitti laskevaa suuntausta viime vuosikymmenen aikana. OIID:n esiintyvyys pysyi vakaana. Kesä on vuodenaika, jolloin eri IID-tapauksia esiintyy eniten. Alueellisen jakauman osalta voidaan todeta, että lähes kaikki Moranin I:n p-arvot vuosina 2006-2016 olivat alle 0,05, mikä osoittaa, että epidemioiden esiintyvyys jakautui epätasaisesti eri puolille maata. HFMD:n ja OIDD:n riskialueet sijaitsivat Peking-Tianjin-Tangshanin (BTT) alueella ja Etelä-Kiinassa. TAP:n riskialueet sijaitsivat joissakin Lounais-Kiinan osissa. Punataudin ja hepatiitti A:n esiintyvyys oli korkeampi BTT-alueella ja joissakin läntisissä maakunnissa. Hepatiitti E:n riskialueet olivat BTT-alue ja Jangtsejoen suistoalue. Päätelmät: IID-tautien ajallisen ja alueellisen analyysin perusteella tunnistimme tautien suuririskiset ajanjaksot ja aluekeskittymät. HFMD:n ja OIDD:n esiintyvyys oli korkea, mikä heijasti hallituksen laiminlyöntiä C-luokan tautien suhteen. Samaan aikaan hepatiitti E:n ilmaantuvuus ylitti vähitellen hepatiitti A:n. Viranomaisten olisi kiinnitettävä enemmän huomiota C-luokan tauteihin ja hepatiitti E:hen. IID-tautien erilaisista levinneisyysmalleista riippumatta olisi otettava käyttöön tautikohtaisia, paikkakuntakohtaisia ja tautien yhdistettyjä toimenpiteitä.

**Tulos**

Kuvaileva analyysi suoliston tartuntatautien alueellisesta ja ajallisesta jakautumisesta Kiinassa.

**Esimerkki 1.2851**

Taustaa: Tutkimuksen tarkoituksena oli kuvata kyläläisten, kotieläinten ja luonnonvaraisten eläinten välistä suhdetta Uaxactúnin metsätalousalueella Guatemalassa osallistavien epidemiologisten menetelmien avulla. Pääpaino oli tuottaa tietoa kyläläisten tärkeinä pitämistä erilaisista kotieläinten sairauksista ja niiden merkityksestä sekä hankkia tietoa metsästystoiminnasta ja ruoanlaittomenetelmistä, jotta ihmisten ja eläinten keskinäistä suhdetta ja heidän eläintensä sairauksia voitaisiin ymmärtää paremmin. Siipikarjan osalta todettiin vasta-aineiden osoittamiseen perustuvalla ELISA-testillä 41 prosentin yleinen Newcastlen taudin esiintyvyys, ja kana oli kylässä eniten sairastunut laji. Yksikään näytteistä ei ollut positiivinen lintuinfluenssan suhteen HI-testillä. Ankoista ei eristetty virusta henkitorvesta tai kloaakista otetuilla näytteillä. Metsästystä varten: Kaikkia lajeja voitiin metsästää sattumalta mihin aikaan vuodesta tahansa. Metsästettävien lajien välillä oli eroja eri vuodenaikoina, sillä pekkareita metsästettiin useammin kuivana vuodenaikana ja peuroja ja luonnonvaraisia lintulajeja sateisena vuodenaikana. Ruoanlaittoa varten: Kyläläiset eivät syöneet raakaa lihaa. Kypsennysmenetelmät riippuivat lajista. Hauduttaminen oli pekarialintujen, luonnonvaraisten lintujen, tepezcuintlen ja kotieläiminä pidetyn siipikarjan suosituin tapa, kun taas peurojen kohdalla suosittiin grillausta, vyötiäisten kohdalla paistamista ja sianlihan kohdalla marinointia. Saatujen tietojen mukaan tärkeimmät kotieläinlajit kylässä ovat kanat ja siat, joista kanat kärsivät eniten taudeista. Tässä tutkimuksessa ei havaittu ilmeisiä terveysongelmia sikojen osalta. Metsästys oli toimintaa, jota köyhyys ja työllistymismahdollisuuksien puute kylässä lisäsivät, ja se kohdistui lähinnä suurempiin lajeihin, kuten peuroihin ja pekariin. Eläimistä ihmisiin tarttuvien zoonoosien leviämisen kannalta ruoanvalmistusmenetelmät olivat useimmiten suojaava tekijä, sillä raakaa lihaa ei syöty, vaan yleisimmät ruoanvalmistusmuodot olivat muhennokset ja liemet, joissa liha altistui korkeille lämpötiloille. Sekä maatalous- että metsästystoiminta on kuitenkin riskitekijä tautien leviämiselle, sillä metsästäjät voivat toimia mekaanisina vektoreina eri taudinaiheuttajille koti- ja luonnonvaraisissa eläinpopulaatioissa.

**Tulos**

Osallistuva epidemiologia neotrooppisilla alueilla: takapihan karjan sairauksien tutkimus ja metsästysmallien kuvaus Uaxactúnissa, Maya Reserve Biosphere -biosfäärialueella, Guatemalassa.

**Esimerkki 1.2852**

IFNb:n synnynnäisellä immuunijärjestelmällä on olennainen rooli viruksen vastaisessa immuunijärjestelmässä. Aiemmissa raporteissa on esitetty, että monet tärkeät synnynnäisen immuunireitin säätelyproteiinit voivat olla ubikitiinin muokkaamia ja että monet de-ubikitinaatioproteiinit (DUB) voivat vaikuttaa immuniteettiin. Monosyyttien kemotaktista proteiinia indusoivalla proteiinilla 1 (MCPIP1), joka on yksi CCCH Zn-sormia sisältävistä proteiineista, on raportoitu olevan DUB-toiminto, mutta sen vaikutusta IFNb:n synnynnäiseen immuunijärjestelmään ei täysin ymmärretty. Tässä tutkimuksessa paljastimme uudenlaisen mekanismin, joka voi selittää, miten MCPIP1 estää tehokkaasti IFNb:n synnynnäistä immuniteettia. Todettiin, että MCPIP1 säätelee negatiivisesti RIG-I:n, STINGin, TBK1:n ja IRF3:n aktivoimaa IFNb-ekspressiota. Lisäksi MCPIP1 estää IRF3:n ydintranslokaation viruksen stimuloinnin yhteydessä, mikä on avainasemassa tyypin I IFN-ekspressiossa. Lisäksi MCPIP1 on vuorovaikutuksessa IFNb-ekspressiopolun tärkeiden modulaattoreiden kanssa, joihin kuuluvat IPS1, TRAF3, TBK1 ja IKKε. Samalla MCPIP1 häiritsi TRAF3-TBK1-IKKε-kompleksin komponenttien välistä vuorovaikutusta. Nämä tulokset viittaavat yhdessä siihen, että MCPIP1 on isännän koodaama synnynnäinen immuunijärjestelmän säätelijä, ja viittaavat uuteen mekanismiin, jonka kautta MCPIP1 säätelee negatiivisesti IRF3-aktivoitumista ja tyypin I IFNb:n ilmentymistä.

**Tulos**

MCPIP1 säätelee negatiivisesti solujen antiviraalisia synnynnäisiä immuunivasteita DUB:n ja TRAF3-TBK1-IKKε-kompleksin häiriöiden kautta.

**Esimerkki 1.2853**

Taustaa: Hajj on maailman suurin vuosittainen joukkokokoontuminen, joka houkuttelee kaksi-kolme miljoonaa muslimia eri puolilta maailmaa uskonnolliseen kokoontumiseen Makkassa, Saudi-Arabiassa. Hajj-pyhiinvaeltajien keskuudessa influenssan tarttumisen ja leviämisen riski on suuri. Siksi influenssarokotuksia suositellaan, ja niitä seurattiin usein eri maista tulevien pyhiinvaeltajien keskuudessa. Rokotusten käyttöä saudiarabialaisten pyhiinvaeltajien keskuudessa ei ole kuitenkaan arvioitu viime vuosina. Tavoite: Tämän analyysin tarkoituksena on arvioida influenssarokotteen käyttöä saudien pyhiinvaeltajien keskuudessa ja tunnistaa rokotusten tärkeimmät esteet. Menetelmä: Influenssarokotuksia koskevat tiedot saatiin saudipilareilta, jotka osallistuivat laajaan tutkimukseen vuosien 2013, 2014 ja 2015 Hajjin aikana. Pyhiinvaeltajat tavattiin ja rekrytoitiin Minassa, Makkahissa Hajjin huippuaikana, ja heitä pyydettiin täyttämään lähtötilanteen kyselylomake, johon kirjattiin heidän influenssarokotushistoriansa, mukaan lukien syyt, joiden vuoksi rokotetta ei ollut saatu. Tulokset: Tutkimukseen osallistui yhteensä 6974 saudiarabialaista pyhiinvaeltajaa, jotka olivat iältään 18-95-vuotiaita (mediaani 34 vuotta); miesten ja naisten suhde oli 1:1,2. Heistä 90,8 prosenttia ilmoitti influenssarokotushistoriastaan, ja 51,3 prosenttia ilmoitti saaneensa influenssarokotteen ennen Hajjiin matkustamista. Vuosien 2013, 2014 ja 2015 rokotusasteet olivat 21,4 %, 48,2 % ja 58,1 % (P < 0,001). 1269 pyhiinvaeltajasta, joilla oli suurempi riski sairastua vakavaan tautiin, 54,5 % sai rokotteen. Tietoisuuden puute (47,5 %), luottamus luonnolliseen immuniteettiin (15,8 %) ja kiireisyys (15,5 %) olivat tärkeimmät syyt rokotteen saamatta jättämiseen. Päätelmät: Nämä tiedot mukavuusotoksesta osoittavat, että influenssarokotteen käyttö on lisääntynyt vuosien mittaan saudiarabialaisten Hajj-pyhiinvaeltajien keskuudessa, mutta sitä on vielä parannettava. Tietoisuuden puute ja väärät käsitykset ovat suurimmat esteet. Saudiarabialaisille pyhiinvaeltajille ja terveydenhuollon ammattilaisille on annettava koulutusta influenssarokotuksia koskevan tietoisuuden lisäämiseksi. Lisätutkimuksia tarvitaan pyhiinvaeltajien väärien käsitysten ymmärtämiseksi.

**Tulos**

Saudi-Arabian Hajj-pyhiinvaeltajien influenssarokotukset: Rokotusten käyttöönoton ja rokotusesteiden paljastaminen

**Esimerkki 1.2854**

Coronavirus M-proteiini on virionin olennainen osa, ja sillä on keskeinen rooli virionin kokoamisessa, nuppuuntumisessa ja kypsymisessä. M-proteiini on integroitunut viruksen kuoreen kolmella transmembraanidomeenilla, joita reunustavat lyhyt aminoterminaalinen ektodomeeni ja suuri karboksiterminaalinen endodomeeni. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että M-proteiini on puhdistettu yhdessä aktiinin kanssa koronaviruksen infektiivisestä bronkiittiviruksesta (IBV). Ymmärtääksemme solutekijöitä, jotka voivat olla osallisina virionien kokoamis-, nuppuuntumis- ja kypsymisprosesseissa, IBV M:ää käytettiin syötteinä hiivan kaksihybridiseulonnassa, jonka tuloksena b-aktiini tunnistettiin potentiaaliseksi vuorovaikutuskumppaniksi. Vuorovaikutus vahvistettiin myöhemmin koimmunoprecipitaatiolla ja immunofluoresenssimikroskopialla nisäkässoluissa, ja M-proteiinin aminohappojen A159 ja K160 mutaatio poisti vuorovaikutuksen. A159-K160-mutaation tuominen infektiiviseen IBV-kloonijärjestelmään estää kloonin infektiivisyyden, vaikka viruksen RNA:n replikaatio ja subgenominen mRNA-transkriptio havaittiin aktiivisesti. Aktiinifilamenttien katkaiseminen solun läpäisevällä sytokalatsiini D:llä infektiosyklin varhaisvaiheissa johti viruksen proteiinisynteesin havaitsemiseen infektoituneissa soluissa, mutta ei viruspartikkelien vapautumiseen viljeltyyn väliaineeseen. Sama käsittely infektiosyklin myöhäisvaiheissa ei kuitenkaan vaikuttanut viruspartikkelien vapautumiseen elatusaineeseen, mikä viittaa siihen, että aktiinifilamenttien katkaiseminen saattaa estää virionien kokoamisen ja nuppuuntumisen, mutta ei viruspartikkelien vapautumista. Tämä tutkimus paljastaa aktiinin olennaisen tehtävän koronaviruksen replikaatiosyklissä. Viittaus: (2009) Interaction of the Coronavirus Infectious Bronchitis Virus Membrane Protein with b-Actin and Its Implication in Virion Assembly and Budding. PLoS ONE 4(3): e4908.

**Tulos**

Koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen membraaniproteiinin vuorovaikutus b-aktiinin kanssa ja sen merkitys virionin kokoamisessa ja orastumisessa

**Esimerkki 1.2855**

Kalkkunan siittiöiden varastointitubulusten (SST) epiteelisoluista on luotu solulinjat. Kalkkunan SST-epiteelit leikattiin tuoreesta kohdun ja emättimen liitoskohdasta (UVJ) saadusta kudoksesta ja sijoitettiin erilaisten alustojen ja väliaineiden avulla istutuskasvatukseen. SST-epiteelin primaariviljelmät säilyivät elossa ja kasvoivat ainoastaan SST-ekspluteista, joita viljeltiin inaktivoidun Sandozin sisäsiitoskannan tioguaniini- ja ouabainiresistentin (STO) hiiren syöttösolukerroksissa 12-prosenttisella naudan sikiöseerumilla täydennetyssä Dulbecco's Modified Eagle Medium -mediassa, joka sekoitettiin 1:1 F12-ravintoaineiden seokseen. Kolmesta riippumattomasta primaaripesäkkeestä syntyi kolme rajallista solulinjaa, SST-1, -2 ja -3, joita kasvatettiin jatkuvasti 8-16 läpikäyntiä 1:3 läpikäyntisuhteella 3-4 kuukauden ajan. Solut passageerattiin esikäsittelemällä ne Y27632:lla ja dissosioimalla ne Accutaasilla. SST-solut kasvoivat tiiviisti sidottuina monokerroksina syöttösolujen päällä hitaasti (noin 96 tunnin kaksinkertaistumisaika) väliaineen pH:n ollessa noin 6,9. Soluissa näkyi valomikroskopiassa lipidivakuolit erityisesti kasvun reuna-alueilla. Transmissioelektronimikroskopia paljasti solujen olevan polarisoitunutta epiteeliä, jossa oli apikaalisia mikrovilloja ja sivusuunnassa tiukkojen liitosten kaltaisia liitoksia ja niihin liittyviä desmosomeja. Lukuisat eritysvesikkelit täyttivät solujen sytoplasman yläosan, ja tumat ja muut suuret organellit, kuten mitokondriot, karkea endoplasminen retikulum ja Golgin laitteisto, olivat jakautuneet hieman alempana sytoplasmassa. Erittyvät vesikkelit muistuttivat eritysvesikkeleitä. Solujen konditionoidun väliaineen ja itse solujen proteomianalyysi massaspektroskopian avulla osoitti, että solulinjat eivät erittäneet suuria määriä mitään tiettyä proteiinia, ja analyysi vahvisti niiden epiteeliluonteen. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että SST:stä saadut solulinjat muistuttivat kalkkunan sukuelinten UVJ:n limakalvoa erittäviä soluja, joita esiintyy kalkkunan sukuelinten UVJ:tä reunustavassa epiteelissä.

**Tulos**

FYSIOLOGIA JA REPRODUKTIO Kalkkunan siittiöiden varastointitubulussolujen äärelliset solulinjat: ultrastruktuuri ja proteiinianalyysi

**Esimerkki 1.2856**

Muiden kuin tuberkuloottisten mykobakteerien (NTM) aiheuttama mykobakterioosi on kasvava huolenaihe ihmislääketieteessä sekä immuunipuutteisilla että immuunipuutteisilla potilailla. Kissoilla NTM:n aiheuttamaa mykobakterioosia pidetään useimmiten fokaalisena tai ihoinfektiona, ja disseminoitunut tauti on useimmiten Mycobacterium aviumin aiheuttama. Kuvaamme kolme tapausta, joissa kissoilla esiintyi levinnyttä mykobakterioosia, jonka aiheuttajina olivat Mycobacterium malmoense, Mycobacterium branderi/shimoidei ja M. avium, eikä taustalla ollut todettu immunosuppressiota. Kaikissa tapauksissa keuhkoepiteelissä, suolen luumenissa ja glomerulustupissa havaittiin solunulkoisia mykobakteereja, jotka voivat vaikuttaa organismin irtoamiseen. Tämä tutkimus korostaa mykobakterioosin merkitystä erotusdiagnoosina myös immunokompetenteilla eläimillä. Kun otetaan huomioon omistajien ja lemmikkieläinten läheinen suhde ja vapaiden mykobakteerien mahdollinen esiintyminen eritteissä, kissoja olisi pidettävä mahdollisena ympäristöön liittyvänä mykobakteerien reservoirina.

**Tulos**

Ei-tuberkuloottiset mykobakteerit voivat aiheuttaa disseminoitunutta mykobakterioosia kissoilla.

**Esimerkki 1.2857**

Mycoplasma haemofelis' ja 'Candidatus Mycoplasma turicensis' ovat kissojen hemoplasmoja, jotka aiheuttavat hemolyyttistä anemiaa. Primääritartunnasta toipuneilla kissoilla osoitettiin äskettäin suoja homologista uusintahaastetta vastaan. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, saivatko kissat, jotka olivat toipuneet "Cand. M. turicensis" -infektiosta toipuneet henkilöt olivat suojattuja patogeenisemman M. haemofelis -bakteerin aiheuttamia infektioita vastaan. Kymmenen määriteltyä patogeenivapaata kissaa altistettiin M. haemofelis -bakteerille. Viisi kymmenestä kissasta oli toipunut Cand. M. turicensis" -bakteeriemiasta (ryhmä A), ja viisi kissaa oli naiiveja kontrolleja (ryhmä B). Ristikkäistä suojaa ei havaittu. Sitä vastoin "Cand. M. turicensis"-bakteerista toipuneilla kissoilla M. haemofelis -infektion puhkeaminen oli nopeampaa (aikaisemmin PCR-positiivisia ja aneemisia) kuin kontrolleilla. Mitään "Cand. M. turicensis" -bakteeria ei havaittu yhdessäkään kissassa. M. haemofelis -bakteerin irtoamista havaittiin syljessä, ulosteessa ja virtsassa. Molemmissa ryhmissä havaittiin merkkejä Th1-vasteesta (korkea IFN-γ, matala IL-4), mutta myös IL-10-tasot olivat korkeat. Ryhmässä A kokonais-, CD4+- ja CD8+-T-solut lisääntyivät muutamassa päivässä M. haemofelis -altistuksen jälkeen. Maksimibakteremian aikana makrosyyttinen hypokrominen anemia, neutropenia, monosytoosi sekä leukosyyttien, eosinofiilien ja lymfosyyttien määrän ja niiden alaryhmien (B- ja T-solut, CD4+-, CD8+- ja CD4+CD25+-solut) väheneminen oli erityisen merkittävää ryhmässä A. Lisäksi havaittiin proteiinipitoisuuksien nousua, hypoalbuminemiaa ja polyklonaalista hypergammaglobulinemiaa. Viisi kymmenestä M. haemofelis -tartunnan saaneesta kissasta selvitti bakteeriepidemian myöhemmin ilman antibioottihoitoa. Yhteenvetona voidaan todeta, että aiempi hemoplasmainfektio, vaikka kissa olisikin näennäisesti toipunut, voi vaikuttaa myöhempiin infektioihin, johtaa tehostumisilmiöön ja muihin eroihin infektiokinetiikassa.

**Tulos**

Ristikkäissuojan puute Mycoplasma haemofelis -infektiota vastaan ja merkkejä parantumisesta "Candidatus Mycoplasma turicensis" -tartunnan saaneilla kissoilla.

**Esimerkki 1.2858**

Avainsanat: Coxsackievirus B3 3C-proteaasi Entsyymin kinetiikka Ei-kompetitiivinen inhibiittori Benseratsidi Allosterinen sitoutumiskohta a b s t r a c t Coxsackievirus B3 on ihmisen viruksen aiheuttaman sydänlihastulehduksen ja kardiomyopatian pääasiallinen syy. Viruksen koodaamalla Coxsackievirus 3C-proteaasilla (3C pro ) on olennainen rooli viruksen lisääntymisessä. Tässä tutkimuksessa benseratsidi löydettiin uutena inhibiittorina Coxsackievirus 3C pro:han kohdistuvasta lääkekirjaston seulonnasta FRET-pohjaisen entsyymimäärityksen avulla. Benseratsidi, jonka kemiallisessa rakenteessa ei ole elektrofiilisiä funktionaalisia ryhmiä, luonnehdittiin ei-kilpailevaksi inhibiittoriksi entsyymikineettisillä tutkimuksilla. Benseratsidilla ja sen analogeilla tehty molekyylidockaustutkimus osoitti, että kyseessä oli uusi oletettu allosterinen sitoutumiskohta. Erityisesti 2,3,4-trihydroksibentsyyliosan todettiin olevan keskeinen farmakofori entsyymin inhiboivan aktiivisuuden kannalta. Ehdotamme, että oletettu allosterinen sitoutumiskohta voi olla uusi kohde tuleville terapeuttisille strategioille.

**Tulos**

Benseratsidi, ensimmäinen allosterinen Coxsackievirus B3 3C -proteaasin estäjä.

**Esimerkki 1.2859**

Yritimme valmistaa solulinjan, joka tuottaa maedi/visna-virusta (MVV) ja jossa ei ole muiden virusten ja mykoplasmojen aiheuttamaa kontaminaatiota. Kolme solulinjaa, jotka olivat peräisin lampaasta, vuohesta ja lepakosta, infektoitiin MVV:llä ja passivoitiin noin 5 päivän välein. Viljellyille soluille tehtiin sen jälkeen polymeraasiketjureaktioanalyysi MVV:n proviruksen varalta. Tuloksena saatiin MVV:llä pysyvästi infektoitunut solulinja ZZ-R-soluista, jotka olivat peräisin vuohensikiön kielestä. Viisikymmenkertaisesti väkevöity kasvatusneste muodosti saostuslinjan vertailuantiseerumia vastaan.

**Tulos**

HUOMAUTUS Maedi/visna-viruksella pysyvästi infektoituneen solulinjan valmistaminen ja virusantigeenien tuottaminen

**Esimerkki 1.2860**

Sian sapelovirusten (PSV) esiintyvyyden ja geneettisen monimuotoisuuden arvioimiseksi Koreassa analysoitiin yhteensä 100 sikojen ripuliperäistä ulostenäytettä RT-PCR:llä ja pesäkkeellisillä PCR-määrityksillä, joissa käytettiin VP1-geenille spesifisiä alukepareja. Kaiken kaikkiaan 34 prosenttia ripulinäytteistä oli positiivisia PSV:n suhteen, ja suuri osa tartunnoista esiintyi yhdessä monien muiden suolistovirusten ja bakteerien kanssa. VP1-geenien genominen ja fylogeneettinen analyysi paljasti huomattavia geneettisiä eroja Koreasta ja muualta peräisin olevien PSV:iden välillä. Tuloksemme osoittavat, että PSV-infektiot ovat hyvin yleisiä korealaisilla sioilla, joilla on ripuli. Tartuntakannat ovat geneettisesti erilaisia.

**Tulos**

Korealaisten sian sapelovirusten molekyyliepidemiologia

**Esimerkki 1.2861**

Tartuntatautien diagnosointiin käytettävät uudet määritykset - erityisesti molekyylitekniikkaa hyödyntävät määritykset - mullistavat tartuntatautikäytännöt, mutta lupausten toteutuminen on vielä useiden vuosien päässä. Tällä hetkellä saatavilla olevien molekyylimääritysten ongelmiin kuuluvat tiedon puute mikrobien nukleiinihapon määrästä "normaaleissa" isännissä, taudinaiheuttajamateriaalin pitoisuus pienissä näytemäärissä, mikrobiologien asiantuntemuksen puute, riittävien korvausten puute ja perinteisiin menetelmiin perustuvan validoinnin vaikeus. Lääkäreiden on ymmärrettävä uuden teknologian puutteet, jotta he voivat käyttää sitä tehokkaasti ja tarkoituksenmukaisesti. Olemme kuitenkin saavuttamassa konkreettista edistystä kyvyssämme havaita uusia etiologisia tekijöitä, nopeiden ja tarkkojen diagnostisten testien saatavuudessa aiemmin vaikeiden infektioiden varalta sekä edistymisessä uusissa, ihmisen vasteeseen perustuvissa diagnostisissa testeissä.

**Tulos**

Uuden teknologian vaikutukset tartuntatautien hoitokäytäntöön

**Esimerkki 1.2862**

Vuoden 2019 koronavirustautipurkaus on ennennäkemätön maailmanlaajuinen kansanterveyshaaste, joka johtaa tuhansiin kuolemantapauksiin päivittäin maailmanlaajuisesti. Epidemiologisesta merkityksestä huolimatta COVID-19-tautia sairastavien lasten kliiniset mallit ovat edelleen epäselviä. Tavoite: Kuvata COVID-19-tautia sairastavien lasten kliiniset, laboratorio- ja radiologiset ominaisuudet. Tietolähteet: Medline-tietokannasta tehtiin hakuja 1. joulukuuta 2019 ja 30. maaliskuuta 2020 välisenä aikana. Tutkimuksen valinta: Sisäänottokriteerit olivat: (1) tutkittiin alle 18-vuotiaita potilaita; (2) esitettiin alkuperäisiä tietoja käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla vahvistetuista COVID-19-tapauksista; ja (3) sisälsivät kuvauksia kliinisistä ilmenemismuodoista, laboratoriokokeista tai radiologisista tutkimuksista. Tietojen poiminta: Tapausten lukumäärä, sukupuoli, ikä, kliiniset ilmenemismuodot, laboratoriokokeet, radiologiset tutkimukset ja tulokset. Tulokset: Mukaan otettiin yhteensä 34 tutkimusta (1118 tapausta). Kaikista tapauksista 1 111:n vaikeusaste oli luokiteltu: 14,3 % oli oireettomia, 36,4 % lieviä, 46,0 % keskivaikeita, 2,2 % vaikeita ja 1,2 % kriittisiä. Yleisin oire oli kuume (16,3 %), jonka jälkeen tulivat yskä (14,4 %), nenäoireet (3,6 %), ripuli (2,7 %) ja pahoinvointi/oksentelu (2,5 %). Sata neljäkymmentäviidellä (12,9 %) lapsella todettiin keuhkokuume ja 43 (3,8 %) ylähengitystieinfektiota. Lymfosyyttien määrän vähenemisestä raportoitiin 13,1 prosentissa tapauksista. Tietokonetomografiassa todettiin poikkeavuuksia 62,7 prosentissa tapauksista. Yleisimpiä poikkeavuuksia olivat lasimainen opasiteetti, hajanaiset varjot ja konsolidoituminen. Vain yksi kuolemantapaus raportoitiin.

**Tulos**

COVID-19-tautia sairastavien lasten kliiniset oireet: systemaattinen katsaus.

**Esimerkki 1.2863**

Mikroglian reaktiivisia muutoksia vastauksena hermosolujen rappeutumiseen tutkittiin immunosytokemiallisella tekniikalla brindled mottled -hiirten aivoissa. Tällä mutantilla on geneettinen vika kupariaineenvaihdunnassa, ja spontaania hermosolujen rappeutumista kehittyy noin 10. postnataalipäivän tienoilla, erityisesti aivokuoren ja talamuksen parasagittaalialueilla. Tutkimuksessa käytettiin vasta-aineita makrofagispesifistä antigeenia F4180 ja kolmostyypin komplementtireseptoria Mac-I vastaan. F4/80- ja/tai Mac-l-vasta-aineille immunoreagoivien mikroglioiden reaktiiviset morfologiset muutokset osoitettiin alueilla, jotka vastaavat hermosolujen rappeutumisalueita, ja ne osuivat samaan aikaan kuin päähistokompatibiliteettikompleksin luokan II, Ia, antigeeniä ilmentävien solujen ilmaantuminen. Joillakin Ia:ta ilmentävillä soluilla oli morfologisia piirteitä, jotka muistuttivat haarautunutta mikrogliaa, kun taas toiset solut olivat sauvamaisia ja niissä oli vain vähän ulokkeita, ja ne sijaitsivat pääasiassa perivaskulaarisilla alueilla. Tällaisten solumuutosten paikallinen luonne viittaa siihen, että rappeutuvista hermosoluista peräisin olevat signaalit saattavat olla vastuussa mikroglia-aktivaatiosta ja la-antigeenin soluekspressiosta brindled-hiiren aivoissa.

**Tulos**

Mikrogliasolujen vaste hermosolujen rappeutumiseen brindled-hiiren aivoissa.

**Esimerkki 1.2864**

Luonnonvaraiset sorsat ovat tärkein reservuaari A-influenssaviruksille, jotka voivat tarttua kotieläiminä pidettyyn siipikarjaan ja nisäkkäisiin, myös ihmisiin. Influenssa A -virusten 16:sta hemagglutiniini-alatyypistä (HA) vain H5- ja H7-alatyypit aiheuttavat erittäin patogeenistä (HP) influenssaa luonnollisissa isännissä. Useat ankkalajit ovat luonnostaan vastustuskykyisiä Aasian H5N1-influenssaviruksille. Nämä ankkalajit voivat erittää ja levittää virusta sekä hengitysteistä että suolistosta, mutta niillä on vain vähän tai ei lainkaan taudin oireita. Vaikka HP Aasian H5N1 -virukset ovat 100-prosenttisesti tappavia kanoille ja muille sappikotiloille, tautioireiden puuttuminen joistakin ankkalajeista on johtanut käsitykseen, että ankat ovat H5N1-viruksen "Troijan hevosia", jotka levittävät virusta salaa. Tärkeä ratkaisematon kysymys on, säilyvätkö HP H5N1 -virukset maailman luonnonvaraisessa ankkapopulaatiossa. Tässä tarkastelemme influenssa A -virusten tartuttamien ankkojen ekologiaa ja patobiologiaa sekä ankkojen roolia HP H5N1 -virusten ylläpidossa ja leviämisessä. Määrittelemme myös keskeiset kysymykset ankkojen roolista, jotka on ratkaistava, jotta voidaan ymmärtää influenssapandemian syntymistä ja hallintaa. On yleisesti hyväksytty, että luonnonvaraiset ankkalajit voivat levittää HP H5N1 -viruksia, mutta ei ole riittävästi näyttöä siitä, että ankat ylläpitävät näitä viruksia ja siirtävät niitä sukupolvelta toiselle.

**Tulos**

Ankat: H5N1-influenssan ''Troijan hevoset''.

**Esimerkki 1.2865**

Tausta ja tavoitteet: Keliakia on gluteenin aiheuttama enteropatia, jolle on ominaista gliadiinispesifisten CD4-؉ T-solujen esiintyminen lamina propria -solukalvossa ja huomattava epiteelin sisäinen T-solujen infiltraatio, jonka mekanismia ei tunneta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luonnehtia aktiivisen keliakian aikana laajenevien intraepiteeliallisten lymfosyyttien (IEL) alaryhmää tai alaryhmiä, jotta saataisiin tietoa niiden laajenemiseen liittyvistä mekanismeista. Menetelmät: Eristettyjen IEL:ien virtaussytometrinen analyysi ja/tai pakasteleikkeiden immunohistokemiallinen värjäys tehtiin 51 keliakiapotilaalle ja 50 kontrollihenkilölle T-solu- ja luonnollisten tappajien (NK) reseptoreihin kohdistuvilla monoklonaalisilla vasta-aineilla. Lisäksi tehtiin in vitro -tutkimuksia NK-reseptoreiden ekspressiota aiheuttavien ehdollisten ärsykkeiden tunnistamiseksi. Tulokset: Normaalissa suolistossa eri osuudet IEL:istä, jotka olivat pääasiassa T-soluja, ilmentivät NK-reseptoreita CD94/ NKG2, NKR-P1A, KIR2D/3D, NKp46, Pen5 tai CD56. Keliakian aktiivisen vaiheen aikana CD94 ؉ IEL:ien, jotka olivat enimmäkseen ␣␤␤ T-soluja, esiintymistiheys lisääntyi silmiinpistävästi kontrolleihin verrattuna. Sen sijaan muiden NK-markkereiden ilmentyminen ei muuttunut. Lisäksi CD94:n ilmentymistä voitiin selektiivisesti indusoida in vitro T-solureseptorin aktivaatiolla ja/tai interleukiini 15:llä, joka on suolen epiteelisolujen tuottama sytokiini. Päätelmät: Suoliston epiteeli suosii NK-reseptoreita ilmentävien T-solujen kehittymistä. Aktiivisessa keliakiassa CD94:ää, HLA-E-spesifistä NK-reseptoria, ilmentävien IEL:ien määrä lisääntyy spesifisesti ja selektiivisesti, mikä saattaa liittyä T-solureseptorin aktivaatioon ja/tai interleukiini 15:n eritykseen.

**Tulos**

HLA-E-spesifistä luonnollisen tappajareseptorin CD94:ää ilmentävien sisäisten lymfosyyttien selektiivinen laajeneminen keliakiassa.

**Esimerkki 1.2866**

Taustaa: A-influenssaviruksen alatyypit H1N1, H1N2 ja H3N2 ovat yleisimpiä alatyyppejä sioilla. Vuonna 2003 ilmestyi uudelleen lajiteltu H1N2-alatyyppi (SIV), joka levisi Tanskassa. Tässä tutkimuksessa uudelleenlajiteltua H1N2-alatyyppiä luonnehdittiin geneettisesti ja infektiodynamiikkaa verrattiin "lintujen kaltaiseen" H1N1-virukseen kokeellisessa infektiotutkimuksessa. Menetelmät: H1N2-viruksesta tehtiin sekvenssianalyysit. Kaksi sikaryhmää rokotettiin uudelleenlajittuvalla H1N2-viruksella ja "lintujen kaltaisella" H1N1-viruksella, minkä jälkeen ne rokotettiin vastakkaisella alatyypillä neljä viikkoa myöhemmin. HI-vasta-aineet ja akuutin faasin proteiinit mitattiin. Viruksen erittyminen nenästä ja viruskuormitus keuhkoissa määritettiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että uudelleen lajiteltu H1N2-virus sisälsi eurooppalaisen "lintujen kaltaisen" H1-geenin ja eurooppalaisen "sikojen kaltaisen" N2-geenin, joten se erosi geneettisesti useimmista Euroopassa kiertävistä H1N2-viruksista, mutta oli samankaltainen kuin Ruotsissa ja Italiassa vuosina 2009/2010 raportoidut virukset. Sisäisten geenien sekvenssianalyysit osoittivat, että uudelleensijoitus on todennäköisesti syntynyt Tanskassa kiertävien "lintujen kaltaisten" H1N1- ja H3N2-SIV-virusten välillä. Tartunnan saaneilla sioilla kehittyi ristiinreagoivia vasta-aineita ja akuutin faasin proteiinien pitoisuudet kasvoivat rokotusten jälkeen. H1N2-viruksella rokotetuilla sioilla esiintyi nenän kautta tapahtuvaa viruksen erittymistä seitsemän päivän ajan, ja se oli suurimmillaan ensimmäisenä päivänä rokotuksen jälkeen kaksi päivää aikaisemmin kuin H1N1-tartunnan saaneilla sioilla ja kuusi kertaa korkeammalla tasolla. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Sioilla, jotka lopetettiin 4. päivänä rokotuksen jälkeen, oli korkea viruskuormitus kaikissa keuhkolohkoissa. Toisen rokotuksen jälkeen nenän kautta tapahtuva viruksen erittyminen oli vähäistä. Kokeellisissa olosuhteissa ei esiintynyt muita kliinisiä oireita kuin kohonnut ruumiinlämpö. "Lintujen kaltainen" H1N2-alatyyppi, joka on vakiintunut Tanskan sikapopulaatioon ainakin vuodesta 2003 lähtien, on sialla kiertävien "lintujen kaltaisen" H1N1- ja H3N2-viruksen välinen reassortantti. Tanskalaisella H1N2-viruksella on "lintujen kaltainen" H1-geeni, ja se eroaa useimmista muista Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa/Aasiassa raportoiduista H1N2-viruksista, joiden H1-geenit ovat peräisin ihmisestä tai "klassisesta siasta". Kyseinen muunnos näyttää kuitenkin kiertävän myös Ruotsin ja Italian kaltaisissa maissa. Uudelleen lajitellun "lintujen kaltaisen" H1N2-viruksen tartuntadynamiikka on samanlainen kuin vanhemman "lintujen kaltaisen" H1N1-alatyypin.

**Tulos**

Tanskassa kiertävien lintujen kaltaisten H1N1- ja H3N2-alatyyppien uudelleenlajittelun tuloksena syntyneen lintujen kaltaisen H1N2-sikainfluenssaviruksen geneettinen ja biologinen karakterisointi.

**Esimerkki 1.2867**

Soluproteaasi TMPRSS2 pilkkoo ja aktivoi influenssaviruksen hemagglutiniinia (HA), ja TMPRSS2:n ilmentyminen on välttämätöntä viruksen leviämiselle ja patogeneesille hiirissä. Lisäksi TMPRSS2 aktivoi vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) ja muut hengitystievirukset. Aiemmissa tutkimuksissa TMPRSS2:n aiheuttamasta virusaktivaatiosta on kuitenkin keskitytty proteiinin 492 aminohappoa sisältävään muotoon (isoformi 2), kun taas muita TMPRSS2:n isomuotoja, jotka syntyvät tmprss2-mRNA:n vaihtoehtoisessa splikoinnissa, ei ole luonnehdittu. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että TMPRSS2-isoformia, jolla on pidennetty N-terminaalinen sytoplasminen domeeni (isoformi 1), koodaava mRNA ilmentyy keuhkoista peräisin olevissa solulinjoissa ja kudoksissa. Lisäksi osoitamme, että TMPRSS2-isomuoto 1 kolokalisoituu HA:n kanssa ja pilkkoo ja aktivoi HA:ta. Lopuksi osoitamme, että isomuoto 1 aktivoi SARS-CoV-piikkiproteiinin, jotta se pääsee katepsiini L:stä riippumattomasti kohdesoluihin. Tuloksemme osoittavat, että TMPRSS2:n isoformi 1 ilmentyy viruksen kohdesoluissa ja saattaa vaikuttaa viruksen aktivoitumiseen isännässä.

**Tulos**

TMPRSS2 Isoform 1 aktivoi hengitystieviruksia ja ilmentyy viruksen kohdesoluissa.

**Esimerkki 1.2868**

Perhelääkäreiden ja muiden perusterveydenhuollon lääkäreiden kohtaamat kansanterveydelliset tilanteet, kuten vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) ja viime aikoina H1N1-virus, ovat lisänneet kiinnostusta määrittää kansanterveydelliset valmiudet, jotka ovat merkityksellisiä perhelääketieteen kannalta. Tällä hetkellä ei ole olemassa sovittuja kansanterveydellisiä taitoja, joissa määriteltäisiin tiedot ja taidot, jotka perhelääkäreillä olisi oltava, jotta he voisivat kohdata tehokkaasti erilaisia kansanterveydellisiä haasteita. Kirjoittajat kehittivät monivaiheisen, iteratiivisen prosessin avulla, johon sisältyi yksityiskohtainen kirjallisuuskatsaus, perusterveydenhuollon kannalta merkitykselliset kansanterveyspätevyydet ja määrittelivät neljällä eri tasolla "lääketieteen tohtorin tutkinnon jälkeisestä" "tehostettuun" pätevyyteen liittyvät pätevyydet. Perhelääketieteen ja kansanterveystyön kouluttajilta saatu palaute ehdotetuista "keskeisistä" osaamisalueista osoitti, että tarvitaan rajallisempi, toteutettavissa oleva joukko "ensisijaisia" osa-alueita, joita olisi korostettava erikoistumiskoulutuksen aikana. Tämä kohdennettu joukko kansanterveystyön osaamisalueita on alkanut ohjata Toronton yliopiston perhelääketieteen erikoistumisohjelman opetussuunnitelman olennaisia osia, kuten akateemisia puolipäiviä, kliinistä kokemusta, erityisesti "opettavaisten hetkien" tunnistamista potilaskohtaamisten aikana, akateemisia projekteja ja valinnaisia kansanterveysalan toimistoharjoitteluja. Näitä taitoja käytetään myös ohjaamaan perhelääketieteen ja kansanterveyden välisen alkuoppaan ja tiedekunnan kehittämistilaisuuksien kehittämistä, jotta voidaan tukea perhelääketieteen tiedekuntaa, joka auttaa asukkaita saavuttamaan nämä taidot. Kun nämä valmiudet on otettu paremmin käyttöön, aloitetaan arviointi, jossa selvitetään, missä määrin nämä kansanterveyspätevyydet saavutetaan perhelääketieteen tutkinnon suorittaneiden keskuudessa ja erityisesti, ovatko he saavuttaneet tiedot, taidot ja luottamuksen, joita tarvitaan, jotta he voivat kohdata tehokkaasti erilaisia kansanterveystilanteita - tavanomaisista hätätilanteisiin. (Am J Prev Med 2011;41(4S3):S251-S255).

**Tulos**

Perhelääketieteen kannalta merkityksellisten kansanterveydellisten taitojen tunnistaminen

**Esimerkki 1.2869**

Ubikitinaatiolla on kriittinen rooli monissa soluprosesseissa. Yhä useammat virukset, kuten Poxviridae-heimon jäsenet, ovat kehittäneet strategioita ubikitiini-proteasomijärjestelmän hyödyntämiseksi. Poksivirusperheen jäsenten on äskettäin osoitettu koodaavan BTB/kelch- ja ankyrin/F-box-proteiineja, jotka ovat vuorovaikutuksessa cullin-3- ja cullin-1-pohjaisten ubikitiiniligaasien kanssa. Useat poxvirusperheen jäsenet koodaavat myös ubikitiiniligaaseja, joilla on sisäinen aktiivisuus. Tässä katsauksessa kuvataan lukuisia mekanismeja, joilla poxvirukset manipuloivat ubikitiini-proteasomijärjestelmää.

**Tulos**

Ubikvitiini-proteasomijärjestelmän hyödyntäminen ruttovirusten toimesta

**Esimerkki 1.2870**

Ebolavirus on ihmisillä esiintyvän Ebola-virustautien aiheuttaja. Ebolavirusinfektion tappavuus on noin 50 prosenttia, mikä tukee tarvetta kehittää kiireellisesti ebolaviruslääkkeitä. Glykoproteiini (GP) on Ebola-viruksen ainoa pintaproteiini, joka on toiminnallisesti kriittinen viruksen kiinnittymiselle isäntäsoluihin ja niiden soluihin pääsemiselle, ja se on lupaava kohde Ebola-viruksen vastaisten lääkkeiden kehittämiselle. Tässä tutkimuksessa arvioimme aiemmin luomamme rekombinanttisen HIV-1/Ebola-pseudovirusalustan avulla pienten molekyylien kirjastoa, joka sisälsi erilaisia kinoliiniyhdisteitä Ebola-viruksen sisäänpääsyn estäjiksi. Jotkin kinoliiniyhdisteet estivät spesifisesti Ebola-viruksen pääsyn. Niistä yhdiste SYL1712 oli voimakkain Ebola-viruksen sisäänpääsyn estäjä, jonka IC 50 oli ~ 1 µM. SYL1712:n sitoutuminen injektiopullon glykoproteiiniin mallinnettiin laskennallisesti, ja sen ennustettiin olevan vuorovaikutuksessa GP:n spesifisten jäämien kanssa. Käytimme lisäysaikamääritystä osoittaaksemme, että yhdiste SYL1712 estää Ebola GP:n välittämän sisäänpääsyn. Lopuksi, johdonmukaisesti Ebola-viruksen sisäänpääsyn estäjän kanssa, yhdiste SYL1712 esti tarttuvan Ebola-viruksen replikaation kudosviljelmässä bioturvallisuustasolla 4 tapahtuvassa eristyksessä, IC 50 oli 2 µM. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tunnistimme useita diaryyli-kinoliinirunkoisia molekyylejä potentiaalisiksi EbOV-viruksen pääsyn estäjiksi, joita voidaan edelleen optimoida Ebola-lääkkeiden kehittämistä varten.

**Tulos**

Diaryyli-kinoliiniyhdisteiden tunnistaminen Ebola-viruksen pääsyn estäjiksi

**Esimerkki 1.2871**

RNA-molekyylin pseudoknot-rakenteella on tärkeä rooli solun toiminnassa. Nykyiset algoritmit eivät kuitenkaan pysty ennustamaan pseudoknoottien rakennetta tehokkaasti. Tässä artikkelissa ehdotamme uutta simuloitua hehkutusalgoritmia, jolla ennustetaan nukleiinihapon sekundäärirakenne pseudoknoottien kanssa. Ensiksi tunnistetaan ja ylläpidetään kaikki mahdolliset maksimaaliset peräkkäiset komplementaariset emäsparit. Toissijaisesti uusi naapuritila voitaisiin luoda valitsemalla yksi näistä peräkkäisistä emäspareista satunnaisesti. Kolmanneksi valitaan hehkutusaikataulu, joka laskee lämpötilaa järjestelmällisesti algoritmin edetessä, jolloin lopullinen ratkaisu on rakenne, jonka vapaa energia on pienin. Lisäksi algoritmimme suorituskykyä arvioidaan PseudoBase-tietokannasta saatujen tapausten avulla ja sitä verrataan uusimpiin algoritmeihin. Vertailutulokset osoittavat, että algoritmimme on tarkempi ja kilpailukykyisempi, ja sen herkkyys- ja spesifisyysindikaattorit ovat korkeammat.

**Tulos**

Uusi tehokas simuloitu annaalausalgoritmi RNA:n sekundaarirakenteen ennustamiseen pseudoknoottien avulla

**Esimerkki 1.2872**

Uuden vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen 2 (SARS-CoV-2) aiheuttamat vuoden 2019 koronavirustautipesäkkeet ovat edelleen valtava uhka kansanterveydelle maailmanlaajuisesti. Kliiniset tiedot ovat toistaiseksi rajallisia COVID-19:n aiheuttaman ei-vaikean tapauksen vakavaa muuntumista suosivista riskitekijöistä. Tavoitteet: Tässä tutkimuksessa analysoitiin sairaalahenkilökunnan tietoja COVID-19-tapausten yleisten kliinisten piirteiden selvittämiseksi siltä osin kuin on kyse sydän- ja verisuonitautien ilmenemismuotojen ja COVID-19-tapausten sairaalahoidon lopputuloksen välisestä yhteydestä. Menetelmät: Retrospektiivinen, yhden keskuksen tapaussarja 41 peräkkäisestä sairaalahoitoon joutuneesta terveydenhuollon henkilöstöstä, jolla oli vahvistettu COVID-19, kerättiin kliinisissä, laboratorio-, radiologisissa ja hoitotiedoissa sekä sairaalan sisäisissä haittatapahtumissa, kerättiin ja analysoitiin. Lopullinen seurantapäivä oli 3. maaliskuuta 2020. Vertailevaa tutkimusta sovellettiin tapausten välillä, joissa oli CVM ja joissa ei ollut CVM. Tulokset: Kaikista kliinisten lääkäreiden ja kliinisten sairaanhoitajien osuus oli 80,5 %, ja 87,8 %:lla kaikista oli ollut potilaskontakti. Väestön keski-ikä oli 39,1 ± 9,2 vuotta, ja sillä oli vähemmän liitännäissairauksia kuin yhteisön väestöllä. Analysoitujen COVID-19-tautitapausten kolme yleisintä oiretta olivat kuume (82,9 %), myalgia tai väsymys (80,5 %) ja yskä (63,4 %). Kolme yleisintä alkuoireita olivat myalgia tai väsymys (80,5 %), kuume (73,2 %) ja yskä (41,5 %). Kiinan virallisen standardin mukaan 95,1 prosentissa tapauksista taudin kulku ei ollut vakava. Potilaista 58,5 prosenttia sairasti CVM:ää ja 41,5 prosenttia ei saanut CVM:ää. Verrattuna tapauksiin, joissa ei ollut CVM:ää, CVM:ää sairastavilla potilailla oli alhaisempi lähtötilanteen lymfosyyttimäärä (0,99 ± 0,43 ja 1,55 ± 0,61, P<0,001), useammalla oli vähintään kerran positiivinen nukleiinihappoanalyysi nielun pyyhkäisynäytteestä sisäänoton aikana (50,0 % ja 11,8 %, P=0,011) ja useampi sai happitukea (79,2 % ja 23,5 %, P<0,001). Sairaalahoitoon liittyvien haittatapahtumien määrä oli merkittävästi suurempi CVM-potilaiden ryhmässä (75,0 % ja 23,5 %, P=0,001). Monimuuttujainen logistinen regressiomalli osoitti, että COVID-19-potilaiden samanaikaiset CVM:t eivät liittyneet itsenäisesti sairaalahoitoon.

**Tulos**

Sydän- ja verisuonitautien ilmenemismuotojen yhteys COVID-19-potilaiden sairaalahoidon tuloksiin: A Hospital Staff Data

**Esimerkki 1.2873**

ELISA-testit ovat arvokas väline virusinfektion havaitsemisessa ja diagnosoinnissa. Kyky tuottaa rekombinantti-virusproteiineja varmistaa, että tulevat ELISA-menetelmät ovat turvallisia, spesifisiä ja nopeita. Viimeksi mainittu seikka on ratkaisevin etu, sillä vaikka virusta ei voitaisi viljellä, on mahdollista reagoida nopeasti uusiin viruksiin ja olemassa olevien patogeenien uusiin viruskantoihin, jos geenisekvenssi on saatavilla. Peptideihin (jotka vastaavat epitooppeja) perustuvat ELISA-menetelmät ovat myös erittäin lupaavia, koska tällöin ei tarvita rekombinanttiproteiinin kloonausta tai ilmentämistä. Sekä rekombinanttiproteiini- että peptidipohjaiset järjestelmät soveltuvat hyvin suuren mittakaavan tuotantoon ja puhdistukseen. Näitä lähestymistapoja voidaan käyttää myös rekombinanttirokotteiden erottamiseen emoviruksista tai villityypin viruksista.

**Tulos**

Yhdistetyt virusproteiinit käytettäväksi diagnostisissa ELISA-testeissä virusinfektion toteamiseksi

**Esimerkki 1.2874**

Taustaa: Rift Valley Fever (RVF) on hyttysten levittämä virusperäinen zoonoosi. RVF-virusinfektion (RVFV) havaitsemiseksi on tiettävästi käytetty epäsuoria immunoglobuliini G (IgG) ja immunoglobuliini M (IgM) -entsyymisidonnaisia immunosorbenttimäärityksiä (ELISA), joissa testin antigeeninä käytetään RVFV:n nukleokapsidiproteiinia (RVFV-N), mutta herkempien ja spesifisempien havaitsemismenetelmien kehittäminen on edelleen tarpeen. Menetelmät: RVFV-N-proteiini ekspressoitiin Escherichia coli -bakteerissa (E. coli) ja puhdistettiin histidiini-tagiin perustuvalla affiniteettikromatografialla. Tätä rekombinantti-RVFV-N-proteiinia (rRVFV-N) käytettiin sitten antigeeninä IgG-sandwich-ELISA- ja IgM-sieppaus-ELISA-testien kehittämiseksi ihmisseerumille. Vastaavasti käytettiin 96 seeruminäytettä, jotka kerättiin terveiltä vapaaehtoisilta Keniassa vuonna 2013 toteutetun RVF-valvontaohjelman aikana, ja 93 seeruminäytettä, jotka kerättiin RVF-epäilypotilailta vuosien 2006-2007 RVF-epidemian aikana Keniassa, arvioitaessa äskettäin kehitettyjä rRVFV-N-proteiiniin perustuvia IgG-sandwich-ELISA- ja IgM-sieppaus-ELISA-järjestelmiä inaktivoituun virukseen perustuviin ELISA-järjestelmiin verrattuna. Tulokset: rRVFV-N-proteiinipohjainen IgG-sandwich-ELISA- ja IgM-kiinnitys-ELISA-menetelmät ihmisseerumille on kehitetty. Molemmat uudet ELISA-järjestelmät vastasivat 100-prosenttisesti inaktivoituun virukseen perustuvia ELISA-järjestelmiä, ja niiden herkkyys ja spesifisyys oli 100 prosenttia. Päätelmät: Rekombinantti RVFV-N on turvallinen ja edullinen antigeeni RVF-diagnoosiin. RRVFV-N-pohjaiset ELISA-järjestelmämme ovat turvallisia ja luotettavia välineitä RVFV-infektion diagnosoimiseksi ihmisillä, ja ne ovat erityisen käyttökelpoisia laajamittaisessa epidemiologisessa tutkimuksessa ja sovellettavissa kehitysmaissa.

**Tulos**

Entsyymisidonnaisten immunosorbenttimääritysjärjestelmien vertailu, joissa käytetään antigeeneinä rift-valley-kuumeviruksen nukleokapsidiproteiinia ja inaktivoitua virusta.

**Esimerkki 1.2875**

Liiketoiminnan integrointi on tärkeä liiketoiminnan arvon ja yrityksen suorituskyvyn määrittäjä, jonka avulla yritys pystyy vastaamaan pakottaviin kilpailuvoimiin. Koska yritysten integroituminen on merkittävää, se on ollut vuosien mittaan jatkuva tutkimusaihe. Koska integraatio on kuitenkin luonteeltaan monimutkainen, ei vieläkään ymmärretä selvästi, miten tämä tärkeä organisatorinen kyky voidaan saavuttaa yrityksissä. Tässä tutkimuksessa pyritäänkin avaamaan tämä "musta laatikko" ja tarkastelemaan asiaan liittyviä kysymyksiä tapaustutkimuksen avulla, jonka kohteena on M.com, yksi Kiinan suurimmista sähköisen kaupankäynnin yrityksistä. Tämän tapaustutkimuksen tulokset korostavat, että kyky koordinoida organisaation keskinäisiä riippuvuussuhteita ja voimavarojen organisointia liiketoimintaprosessien tarpeiden mukaan on haastava mutta välttämätön, jotta sähköisen kaupankäynnin yritykset voivat integroitua liiketoimintaansa. On havaittu, että yrityksen omaisuuserien organisointi riippuu organisaation keskinäisistä riippuvuussuhteista siten, että eri riippuvuussuhdetyypit vaativat vähintäänkin erilaisia koordinointimenetelmiä. Tutkimus osoittaa myös tietotekniikan merkittävän roolin omaisuuserien organisoinnissa ja organisatoristen keskinäisriippuvuuksien koordinoinnissa liiketoiminnan integroinnin aikana. Näiden valmiuksien avulla yritykset voivat kasvaa ja parantaa asiakastarpeiden täyttämisen laatua.

**Tulos**

Organisaatioiden keskinäisten riippuvuussuhteiden ja voimavarojen organisoinnin rooli liiketoiminnan integroinnissa: M.comin tapaustutkimus

**Esimerkki 1.2876**

Taustaa Vakavan akuutin hengitystieinfektion (SARI) vartiointiseuranta alkoi Egyptissä vuonna 2006, ja sitä toteutetaan kahdeksassa paikassa. Lintuinfluenssa on endeeminen, ja A-influenssa (H5N1) -influenssatapauksia on raportoitu vuosittain vuodesta 2006 lähtien. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kuvata SARI:n epidemiologiaa maan tärkeimmässä valvontakohteessa. Menetelmät Tutkimukseen sisältyvät tiedot kerättiin Egyptissä sijaitsevalta tärkeältä SARI-vartiointipaikalta kolmena peräkkäisenä vuotena (2013-15). Tulokset Sentinel-pisteeseen otettiin yhteensä 1254 WHO:n tapausmääritelmän mukaista SARI-potilasta, mikä vastaa 5,6 prosenttia kaikista syistä otetuista potilaista ja 36,6 prosenttia akuutin hengitystieinfektion potilaista. Yhteensä 99,7 prosenttia potilaista testattiin, ja 21,04 prosenttia testeistä oli positiivisia. 48,7 prosentissa tapauksista oli kyse influenssa A -viruksista ja 25 prosentissa influenssa B -viruksista. 443 tapausta oli alle 5-vuotiaiden ikäryhmässä. Influenssatietojen kausivaihtelu vastasi pohjoisen pallonpuoliskon kaavaa. Johtopäätökset Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että SARI aiheuttaa huomattavaa sairastuvuutta Egyptissä. Egyptin SARI-seurantajärjestelmästä on saatava korkealaatuisia tietoja, erityisesti kun Egyptissä esiintyy A(H5N1)-influenssan kaltaisia endeemisiä hengitystieuhkia.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieinfektion (SARI) tapausten epidemiologia Egyptin valvontakohteessa vuosina 2013-15.

**Esimerkki 1.2877**

Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) on coronaviridae-heimon jäsen, joka voi aiheuttaa sikojen akuutin ja erittäin tarttuvan suolistosairauden, jolle on ominaista porsaiden vakava enteropatogeeninen ripuli. Tällä hetkellä PEDV-rokotteet ovat vain osittain tehokkaita, eikä PEDV-infektion hoitoon ole saatavilla erityistä lääkettä. Jotta voitaisiin hyödyntää mahdollisuutta käyttää RNA-interferenssiä (RNAi) strategiana PEDV-infektiota vastaan, rakennettiin viisi PEDV:n N-, M- ja S-geeneihin kohdistuvaa shRNA:ta ilmentävää plasmidia, jotka transfektoitiin Vero-soluihin. Sytopatia- ja MTS-määritykset osoittivat, että kaksi shRNA:ta (pSilencer4.1-M1 ja pSilencer4.1-N) kykenivät suojaamaan soluja PEDV:n invaasiolta hyvin spesifisesti ja tehokkaasti. Nämä kaksi shRNA-ekspressioplasmidia kykenivät myös estämään PEDV:n replikaatiota merkittävästi, mikä osoitettiin virustitterien (TCID 50 /mL) havaitsemisella. Reaaliaikainen kvantitatiivinen RT-PCR vahvisti lisäksi, että virus-RNA:n määrät soluviljelmissä, jotka oli esitransfektoitu näillä kahdella plasmidilla, vähenivät 95,0 prosenttia. Tuloksemme viittaavat siihen, että RNAi saattaa olla lupaava uusi strategia PEDV-infektiota vastaan.

**Tulos**

Sian epidemian ripuliviruksen tehokas estäminen RNA-interferenssillä in vitro

**Esimerkki 1.2878**

Rokotteiden kehittämisen ja muiden ennaltaehkäisystrategioiden ohjaamiseksi tarvitaan arvioita lasten ripulikuolemien taudinaiheuttajakohtaisista syistä. Teimme järjestelmällisen katsauksen vuosina 1990-2011 julkaistuihin artikkeleihin, joissa raportoitiin vähintään yhdestä 13:sta taudinaiheuttajasta ,5-vuotiailla lapsilla, jotka joutuivat sairaalaan ripulin vuoksi. Otimme mukaan WHO:n koordinoimasta Rotavirus Surveillance Network -verkostosta saadut vuoden 2011 rotavirustiedot. Tutkimukset, jotka oli tehty ripulitautipesäkkeiden aikana ja joissa ei tehty eroa sairaalahoito- ja avohoitotapausten välillä, joissa raportoitiin sairaalainfektioista, jotka oli tehty erityisryhmissä, joita ei ollut tehty asianmukaisin menetelmin ja rotavirustutkimukset maissa, joissa käytettiin rotavirusrokotetta, jätettiin pois. Kullekin patogeenille laskettiin ikävakioidut mediaaniosuudet, joita sovellettiin 712 000 alle 5-vuotiaiden lasten ripulikuolemiin vuonna 2011, olettaen, että ripulin vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla havaitut taudinaiheuttajat edustavat niitä, jotka aiheuttavat lasten ripulikuolemia. Tutkimukseen valittiin 163 artikkelia ja WHO:n 31 maassa tekemää tutkimusta, jotka edustavat 286:aa sairaalahoitotutkimusta. Tutkimuksissa, joissa etsittiin vain yhtä taudinaiheuttajaa, joidenkin taudinaiheuttajien osuudet olivat korkeammat kuin tutkimuksissa, joissa etsittiin useita taudinaiheuttajia (esim. rotavirus 39 % 180 yhden taudinaiheuttajan tutkimuksessa verrattuna 20 %:iin 24 tutkimuksessa, joissa oli 5-13 taudinaiheuttajaa, p,0?0001). Niiden tapausten prosenttiosuus, joista ei voitu tunnistaa mitään taudinaiheuttajaa, arvioitiin 34 prosentiksi; kaikkien taudinaiheuttajien ja taudinaiheuttajien ulkopuolisten tapausten ikäkorjattujen prosenttiosuuksien yhteismäärä oli 138 prosenttia. Kun kaikki osuudet, tuntemattomat mukaan luettuina, korjattiin 100 prosenttiin, arvioimme, että rotavirus aiheutti 197 000 [epävarmuusalue (UR) 110 000-295 000], enteropatogeeninen E. coli 79 000 (UR 31 000-146 000), calicivirus 71 000 (UR 39 000-113 000) ja enterotoksigeeninen E. coli 42 000 (UR 20 000-76 000) kuolemaa. Rotavirus, calicivirus, enteropatogeeninen ja enterotoksigeeninen E. coli aiheuttavat yli puolet kaikista maailman alle 5-vuotiaiden lasten ripulikuolemista.

**Tulos**

Ripulitautikuolleisuuden maailmanlaajuiset syyt 5-vuotiailla lapsilla: A Systematic Review

**Esimerkki 1.2879**

MinimM-tautia sairastavista (MD) kissoista, jotka on kasvatettu esteillä ylläpidetyssä kissojen kasvatussiirtolassa, tulee rutiininomaisesti koronaviruksen (CV) vasta-ainepositiivisia 5-8 viikon iässä, ja ne pysyvät seropositiivisina loputtomiin. Lisäksi ne erittävät ulosteessaan koronaviruksen kaltaisia hiukkasia (CVLP), jotka eroavat morfologisesti "tyypillisistä" koronaviruksista. CVLP:iden 0ronasaalinen, vatsan sisäinen, intraduodenaalinen ja laskimonsisäinen inokulaatio ei onnistunut yhdenmukaisesti muuttamaan syöjiä serokonversioksi CV:hen, mutta myöhempi pitkäaikainen läheinen kontakti pesäkkeisiin kuuluvien syöjien kanssa johti serokonversioon. Nämä todisteet osoittavat, että MD-syöjät ovat saaneet tartunnan ainakin kahdesta ei-ristireagoivasta taudinaiheuttajasta tässä sulkukoloniassa: (1) kissojen suolistoperäiset CVLP-virukset, jotka erittyvät ulosteessa ja jotka eroavat morfologisesti ja antigeenisesti vakiintuneista koronaviruksista (CV:t), ja (2) virus, joka on antigeenisesti ristireaktiivinen CV:iden kanssa, mutta joka ilmeisesti erittyy jotakin muuta reittiä kuin alempaa ruoansulatuskanavaa pitkin.

**Tulos**

Archives of Virology Kokeelliset tutkimukset koronaviruksen ja koronaviruksen kaltaisesta tekijästä esteellä ylläpidetyssä kissojen kasvatussiirtokunnassa.

**Esimerkki 1.2880**

On raportoitu, että vastasyntyneiden hengitysteiden bakteerikolonisaatio vaikuttaa myöhemmän hengityksen vinkumisen todennäköisyyteen ja vakavuuteen lapsuudessa. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään bakteerikolonisaation vaikutusta viruksen aiheuttaman hengityksen vinkumisen ja siihen liittyvän hengitystietulehduksen vakavuuteen. Nasofaryngeaalisia aspiraatteja (NPA) saatiin 68:lta sairaalahoidossa olleelta lapselta, jolla oli bronkioliitti, ja 85:ltä lapselta, joilla oli toistuva hengityksen vinkuminen. Yksitoista yleistä hengitystievirusta etsittiin PCR:llä ja/tai suoralla fluoresenssimäärityksellä. Bakteerit eristettiin NPA-näytteistä rutiiniviljelymenetelmillä. Solujen lukumäärä ja sytokiinien/kemokiinien pitoisuudet NPA:sta mitattiin, ja nukleoidut solut karakterisoitiin. Bakteerikolonisaation esiintymistiheys lapsilla, joilla oli toistuva hengityksen vinkuminen, oli huomattavasti suurempi kuin lapsilla, joilla oli ensimmäinen keuhkoputkentulehduskohtaus. Virusinfektioon liittyvällä bakteerikolonisaatiolla ei ollut vaikutusta kliinisiin oireisiin, sairaalahoidon kestoon, sytokiinien/kemokiinien (lukuun ottamatta interleukiini-10:tä (IL-10)) pitoisuuksiin tai soluväestöön bronkioliittia sairastavilla lapsilla; Kuitenkin lapsilla, joilla oli toistuvaa hengityksen vinkumista, niillä, joilla oli samanaikaisesti ei-invasiivinen bakteerikolonisaatio ja virusinfektio, oli useammin syanoosia, pidempi sairaalahoidon kesto, korkeampi IL-10-pitoisuus ja suurempi neutrofiilien prosenttiosuus NPA:ssa kuin niillä, joilla oli virusinfektio mutta ei bakteerikolonisaatiota. Bakteerikolonisaatio oli yleistä lapsilla, joilla oli virusperäinen hengityksen vinkuminen, erityisesti tilanteessa, jossa vinkuminen oli toistuvaa. Jossain määrin virusinfektioon liittyvä bakteerikolonisaatio voi vaikuttaa osaltaan hengityksen vinkumisen vaikeuteen, koska se vaikuttaa hengitystietulehdukseen.

**Tulos**

Bakteerikolonisaation vaikutus viruksen aiheuttaman hengityksen vinkumisen vakavuuteen ja siihen liittyvään hengitystietulehdukseen lapsilla.

**Esimerkki 1.2881**

Tässä katsauksessa käsitellään tutkimuksia, joissa on sovellettu ilmakehän leviämismalleja (ADM) ihmisille ja kotieläimille patogeenisiin bioaerosoleihin riskinarviointitutkimusten yhteydessä. ADM-malleja on perinteisesti kehitetty kuvaamaan kemiallisten epäpuhtauksien, radioaktiivisten aineiden, pölyn ja hiukkasten kulkeutumista ilmakehässä. Niiden avulla tutkijat ovat kuitenkin voineet simuloida myös bioaerosolien leviämistä. Riskinarviointia varten tällä katsauksella oli neljä tavoitetta: 1) kuvata tärkeimmät fysikaaliset prosessit, jotka liittyvät ADM:iin ja taudinaiheuttajien kulkeutumiseen, 2) keskustella tutkimuksista, joissa keskityttiin ADM:ien soveltamiseen patogeenisiin bioaerosoleihin, 3) keskustella päästöjen ja inaktivoitumisnopeuden parametroinneista ja 4) keskustella menetelmistä, joiden avulla pitoisuudet voidaan muuntaa infektiotodennäköisyyksiksi (kvantitatiivisen mikrobiologisen riskinarvioinnin osalta). Tutkimukset koskivat ihmisen, karjan ja teollisuuden päästölähteitä. Leviämisen kannalta tärkeitä tekijöitä olivat tuulen nopeus, ilmakehän vakaus, topografiset vaikutukset ja laskeuma. Inaktivoitumiseen vaikuttivat pääasiassa kosteus, lämpötila ja ultraviolettisäteily. Suurimmasta osasta tarkastelluista tutkimuksista puuttuivat kuitenkin kvantitatiiviset analyysit ja täydellisten kvantitatiivisten mikrobiologisten riskinarviointien (QMRA) soveltaminen. Usein esiintyi maantieteellisiin leviämiskarttoihin ja kynnysannoksiin perustuvia laadullisia päätelmiä. Näin ollen tulevien tautipesäkkeiden ja päästöjen riskinarvioinnin parantamiseksi suositellaan, että määritetään hyvin kvantifioidut päästö- ja inaktivointinopeudet ja sovelletaan annosmittaus- ja annos-vastesuhdemalleja tartuntatodennäköisyyksien arvioimiseksi riskiväestössä.

**Tulos**

Ihmisille ja kotieläimille patogeenisten bioaerosolien leviämisen mallintaminen ilmakehässä - katsaus riskinarviointitutkimusten pohjaksi.

**Esimerkki 1.2882**

Ribosomikirjastojen koko ja monimuotoisuus riippuu ribosomin, mRNA:n ja translatoidun proteiinin välille muodostuvan kompleksin vakaudesta. Tutkiaksemme, parantaako mRNA:n sekundaarirakenne kompleksin vakautta, testasimme pseudoknotia, joka on peräisin positiivisjuosteisten koronavirusten ryhmään kuuluvan tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) genomirna:sta. Käytimme kohdeproteiinina aiemmin eristettyä anti-DNA scFv:tä, 3D8:aa. In vitro -translaation aikana kanin retikulosyyttilysaatissa havaitsimme, että pseudoknotin sisällyttäminen mRNA:han johti translaation välituotteen tuottamiseen, joka vastasi odotettua kokoa ribosomaalisen pysähtymisen kannalta pseudoknotin kohdalla. Kompleksit, jotka sisälsivät mRNA:n pseudoknootin, osoittivat korkeampaa affiniteettivalinnan tehokkuutta kuin kompleksit, joissa sitä ei ollut, mikä osoittaa, että pseudoknootti parantaa mRNA-ribosomi-vasta-ainekompleksin vakautta eukaryoottisessa translaatiojärjestelmässä. Näin ollen valinnan tehokkuuden parantamiseksi tämä suhteellisen lyhyt pseudoknot-sekvenssi voitaisiin sisällyttää ribosominäyttöön.

**Tulos**

Pseudoknootti parantaa valinnan tehokkuutta ribosomien näyttämisessä.

**Esimerkki 1.2883**

Autoimmuuniretinopatia (AIR) on harvinainen immuunivälitteinen retinopatia, johon liittyy verenkierrossa olevia antiretinaalisia vasta-aineita (ARA). AIR:n muita merkittäviä piirteitä ovat näkökenttäpuutokset ja fotoreseptorien toimintahäiriöt, jotka johtuvat etenevästä selittämättömästä näön heikkenemisestä. Tulehduksen merkitys AIR:ssä tunnetaan huonosti. Koska sytokiinit ovat keskeisessä asemassa tulehduksen käynnistymisessä ja kehittymisessä, arvioimme proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien esiintymistä AIR-potilaiden seerumissa. Osoitimme, että IL-6 ja CXCL9 ovat molemmat koholla AIR-potilaiden seerumissa. Lisäksi näiden kahden molekyylin esiintyminen ja pitoisuus näyttävät korreloivan AIR-potilaan taudin vakavuuden kanssa. Tämän sytokiiniprofiilin, IL-6:n ja CXCL9:n, on kuvattu osallistuvan useisiin autoimmuuni- ja tulehdussairauksiin. Tutkimuksemme tukee aktivoitunutta tulehdusprosessia AIR:ssä ja yksilöi mahdollisia mekanismeja, jotka voivat ajaa autoimmuniteettia tässä taudissa.

**Tulos**

Seerumin kohonneet IL-6- ja CXCL9-pitoisuudet autoimmuuniretinopatiaa sairastavilla (AIR) potilailla.

**Esimerkki 1.2884**

Rotavirus NSP2 on runsas ei-rakenteellinen RNA:ta sitova proteiini, joka on välttämätön kaksisäikeisen RNA-genomin replikaatiota tukevien virustehtaiden muodostamisessa. NSP2 esiintyy infektoituneessa solussa stabiileina donitsinmuotoisina oktameereina, jotka edustavat kahden tetrameerin pyrstö-häntä-vuorovaikutusta. Kunkin oktameerin pinnan poikki viistosti ulottuu neljä erittäin perustavaa uraa, jotka toimivat yksijuosteisen RNA:n sitoutumiskohteina. Kunkin monomeerin N- ja C-terminaalisten domeenien välissä on syvä sähköpositiivinen rako, joka sisältää katalyyttisen kohdan, joka hydrolysoi minkä tahansa NTP:n γ-β-fosfoanhydridisidoksen. Katalyyttinen kohta on samankaltainen kuin histidiinikolmion (HIT) nukleotideja sitovien proteiinien perheessä. Koska urat ja raot ovat lähellä toisiaan, tutkimme mahdollisuutta, että uran RNA:ta sitova aktiivisuus edistää RNA:n 5′-trifosfaattiosuuden asettumista raon sisään ja sitä seuraavaa sen γ-β-fosfoanhydridisidoksen hydrolyysiä. Tuloksemme osoittavat, että NSP2 hydrolysoi γP:tä RNA:sta ja NTP:stä Mg 2+ -riippuvaisten toimintojen avulla, jotka etenevät samankaltaisilla reaktionopeuksilla, edellyttävät katalyyttistä His225-jäännöstä ja tuottavat fosforyloituneen välituotteen. Kilpailumääritykset osoittavat, että vaikka molemmat substraatit pääsevät aktiiviseen kohtaan, RNA on ensisijainen substraatti, koska sillä on suurempi affiniteetti oktameeriin. NSP2:n RNA-trifosfataasi (RTPaasi) -aktiivisuus voi selittää 5′-terminaalisen γP:n puuttumisen kaksisäikeisten RNA-genomin segmenttien (-) säikeistä. Tämä on ensimmäinen raportti HIT:n kaltaisesta proteiinista, jolla on monikäyttöinen katalyyttinen kohta, joka pystyy ottamaan vastaan sekä NTP:tä että RNA:ta γP-hydrolyysin aikana.

**Tulos**

Rotaviruksen NSP2-oktameerin histidiinitriadin kaltainen motiivi välittää sekä RTPase- että NTPase-aktiviteetteja.

**Esimerkki 1.2885**

Ihmisen koronavirukset aiheuttavat merkittävän tautitaakan, mutta tällä hetkellä ei kuitenkaan ole olemassa viruslääkkeellistä strategiaa infektion torjumiseksi. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeaminen vuonna 2003 ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) puhkeaminen alle 10 vuotta myöhemmin osoittavat, että koronavirukset voivat ylittää lajirajat, ja korostavat entisestään, miten tärkeää on löytää uusia johtavia yhdisteitä, joilla on laaja-alainen aktiivisuus. Koronaviruksen 3CL pro tarjoaa erittäin validoidun lääkekohteen, ja koska sekvenssihomologia ja pääketjun arkkitehtuurin säilyminen on suurta, laajakirjoisten inhibiittorien suunnittelu on mahdollista. ZINC drugs-now -kirjastoa seulottiin konsensushenkisellä korkean läpimenon farmakoforimallinnuksella ja molekyylidocking-menetelmällä Vinan, Glide, GOLD ja MM-GBSA:n avulla. Molekyylidynamiikka vahvisti edelleen rakennepohjaisista tekniikoista saadut tulokset. Rakenteeseen perustuvilla lääkesuunnittelumenetelmillä tunnistettiin 19 yhdisteen tarkkaan määritelty osumalista. Koska nämä yhdisteet validoitiin laajasti konsensusmenetelmällä ja molekyylidynamiikalla, on erittäin todennäköistä, että ainakin yksi näistä yhdisteistä on bioaktiivinen. Lisäksi yhdisteet jakautuvat muodon ja ominaisuuksien perusteella 15:een merkittävästi erilaiseen (p < 0,05) klusteriin, jotka edustavat arvokkaita telineitä, joita voidaan käyttää perustana tuleville koronaviruksen estäjien löytökokeille. On kuitenkin tärkeää, että suuremmasta kirjastosta tunnistettu 19 yhdisteen rikastettu osajoukko on validoitava kokeellisesti.

**Tulos**

Coronavirus 3CL pro:n potentiaaliset laajakirjoiset inhibiittorit: virtuaalinen seulonta ja rakennepohjainen lääkesuunnittelututkimus.

**Esimerkki 1.2886**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää hiirten alkion kantasolujen (mESC) alttius hiiren hepatiittivirukselle (MHV-A59) ja hiiren minuuttivirukselle (MMVp) sekä näiden virusten vaikutus sukusolujen siirtymiseen (GLT) ja vastaanottajien ja pentujen serologiseen statukseen. Kun vastaanottajat saivat 10 blastokystaa, joihin kuhunkin oli injektoitu 10 0 TCID 50 MHV-A59:tä, kolme viidestä vastaanottajasta ja neljä 14 pennusta kolmesta pentueesta tuli seropositiivisiksi. Kun blastosystiin ruiskutettiin 10 -5 TCID 50 MMVp:tä, kaikki neljä vastaanottajaa ja 14 pentua neljästä pentueesta pysyivät seronegatiivisina. MESC:t monistivat MHV-A59:ää mutta eivät MMVp:tä, sillä MHV-A59 on sytolyyttinen mESC:ille. MESC:ien altistaminen viruksille neljästä viiteen läpikäyntiä, mutta ei 6 tuntia, vaikutti GLT:hen. Vastaanottajat olivat seropositiivisia MHV-A59:n mutta eivät MMVp:n suhteen, kun mESC:iä viljeltiin viruksen kanssa neljän tai viiden passage-jakson ajan. Tiedot osoittavat, että viruksen saastuttamat mESC:t vaikuttavat GLT:hen.

**Tulos**

Sukusolujen perimänsiirron heikentyminen hiiren hepatiittiviruksella ja hiiren minuuttiviruksella viljeltyjen hiiren alkion kantasolujen blastokystainjektion jälkeen.

**Esimerkki 1.2887**

Polarisoimattomissa soluviljelymalleissa influenssaviruksen on osoitettu kulkeutuvan isäntäsoluihin useiden endosyyttisten reittien kautta, mukaan lukien klassiset klatriinivälitteiset endosyyttiset reitit (CME), klatriinista ja kaveolista riippumattomat reitit sekä makropinosytoosi. Influenssaviruksen kulkeutumisreitistä erilaistuneisiin epiteeleihin, jotka ovat influenssaviruksen in vivo -infektiopaikka, tiedetään kuitenkin vain vähän. Tässä osoitamme, että polarisoiduissa Madin-Darby canine kidney type II (MDCK II) -soluissa influenssavirus hyödyntää spesifisesti klatriinivälitteistä endosytoosireittiä ja vaatii Eps15:tä isäntäsoluun pääsemiseksi.

**Tulos**

Influenssan kulkeutumisreitit polarisoiduissa MDCK-soluissa

**Esimerkki 1.2888**

DNA:n replikaatio ja transkriptio, jotka tapahtuvat ytimessä, ja proteiinien synteesit, jotka tapahtuvat sytoplasmassa, voidaan erottaa toisistaan, mikä mahdollistaa näiden prosessien tarkemman säätelyn. Makromolekyylien valikoivaa vaihtoa näiden kahden osaston välillä välittävät ydinhuokoskompleksin (NPC) proteiinit. Karyopheriiniperheeseen kuuluvat reseptoriproteiinit ovat vuorovaikutuksessa NPC:n komponenttien kanssa ja siirtävät lastinsa ytimen ja sytoplasman välillä. Nukleosytoplasmisia kuljetusreittejä säädellään useilla tasoilla moduloimalla yksittäisten lastien, kuljetusreseptorien tai kuljetuskanavan ilmentymistä tai toimintaa. Säätelytasoilla on yhä laajempia vaikutuksia kuljetusreitteihin, ja ne vaikuttavat monenlaisiin prosesseihin geeniekspressiosta kehitykseen ja erilaistumiseen.

**Tulos**

Alkuperäinen venäjänkielinen teksti ©

**Esimerkki 1.2889**

Horisontaalinen DNA:n siirtyminen on tärkeä tekijä evoluutiossa ja osallistuu biologiseen monimuotoisuuteen. Valitettavasti horisontaalisten siirtymien sijainti ja pituus tunnetaan vain harvoista lajeista. Lyhyiden oligonukleotidien käyttö sekvenssissä (ns. genominen allekirjoitus) on osoitettu lajikohtaiseksi jopa 1 kb:n mittaisissa DNA-pätkissä. Genomista allekirjoitusta ehdotetaankin työkaluksi HT:iden havaitsemiseen. Koska DNA-siirrot ovat peräisin lajeista, joiden allekirjoitus eroaa vastaanottajalajin omasta, allekirjoituksen paikallisten vaihteluiden analysointi vastaanottajan genomissa voi mahdollistaa eksogeenisen DNA:n havaitsemisen. Strategiassa i) skannataan genomi liukuvalla ikkunalla ja lasketaan vastaava paikallinen allekirjoitus, ii) arvioidaan sen poikkeama koko genomin allekirjoituksesta ja iii) etsitään samankaltaisia allekirjoituksia genomisten allekirjoitusten tietokannasta. Tällä tavoin analysoidaan yhteensä 22 prokaryoottien genomia. On havaittu, että epätyypillisiä alueita on keskimäärin 6 prosenttia kustakin genomista. Useimmat väitetyt HT:t sekä uudet HT:t havaitaan. Oletettujen DNA-siirtymien alkuperää etsitään 12 000 lajin joukosta. Luovuttajalajeja ehdotetaan ja joskus ehdotetaan vahvasti, kun otetaan huomioon allekirjoitusten samankaltaisuus. Tutkituista lajeista Bacillus subtilis, Haemophilus Influenzae ja Escherichia coli ovat monien kirjoittajien tutkimia, ja ne antavat mahdollisuuden vertailla perusteellisesti useimpia HT:iden havaitsemiseen käytettyjä bioinformatiikan menetelmiä. Tämän artikkelin verkkoversio on julkaistu open access -mallilla. Käyttäjillä on oikeus käyttää, jäljentää, levittää tai näyttää tämän artikkelin avointa versiota ei-kaupallisiin tarkoituksiin edellyttäen, että: alkuperäiset kirjoittajat mainitaan asianmukaisesti ja täydellisesti; lehti ja Oxford University Press mainitaan alkuperäisenä julkaisupaikkana ja oikeat viittaustiedot ilmoitetaan; jos artikkelia ei myöhemmin jäljennetä tai levitetä kokonaan vaan vain osittain tai johdannaisteoksena, tämä on ilmoitettava selvästi. Kaupallisia uudelleenkäyttölupia varten ota yhteyttä osoitteeseen journals.permissions@oupjournals.org. ª 2005, kirjoittajat

**Tulos**

Horisontaalisten siirtymien havaitseminen ja karakterisointi prokaryooteissa genomisen allekirjoituksen avulla

**Esimerkki 1.2890**

Tässä artikkelissa kerrotaan Chiropteran monimuotoisuudesta, uusista ennätyksistä, ekosysteemipalveluista ja mahdollisista taudinaiheuttajien kantajista pirstoutuneissa metsissä (jotka on jaettu talouskäytävien, ihmisen tekemien rakenteiden, koskemattomien ja toissijaisten istutusten avulla) Setiun (Setiun tutkimusasema), Hulu Terengganun (Saok- ja Lasir-vesiputoukset) ja Besutin (Gunung Tebun metsänsuojelualue) piirikunnissa Terengganun osavaltiossa Malesian niemimaalla. Nämä lepakot pyydystettiin harppi- ja sumuverkoilla, jotka asetettiin 10 metrin välein lentoreittien, purojen ja vähemmän sekasortoisten puiden poikki 50 metrin ja 50 metrin etäisyydelle toisistaan (kullakin paikalla määritellyillä alueilla). Kaikki eläimet erotettiin morfologian ja sukupuolen perusteella ennen niiden vapauttamista pyyntipaikalla. Aineisto käsittää viisi lepakkoperheryhmää: Hipposideridae, Megadermatidae, Pteropodidae, Rhinolophidae ja Vespertilionidae. On mielenkiintoista huomata, että koskemattomilla Saokin vesiputouksilla on paljon erilaisia lepakoita (68,8 %), seuraavina Gunung Tebun metsäpuiston sekundäärimetsät (24,8 %), koskemattomat Lasirin vesiputoukset (4,8 %) ja viimeisenä Setiun tutkimusasema, jota suositaan vähiten (1,6 %). Chiropterat, kuten Cynopterus brachyotis (n ¼ 23, 37,7 %), Hipposideros bicolor (n ¼ 6, 9,8 %) ja Scotophilus kuhli (n ¼ 6, 9,8 %), olivat hallitsevimpia tarkastusluettelossa, kun taas Hipposideros armiger,

**Tulos**

Chiropteran monimuotoisuuden ja ekosysteemipalveluiden väliset yhteydet pirstaleisten metsien kestävän suojelun kannalta.

**Esimerkki 1.2891**

Nopea kaupungistuminen yhdistettynä ilmastonmuutokseen edellyttää uudenlaisia kaupunkipalveluja, joissa hyödynnetään parhaalla mahdollisella tavalla tiedettä ja teknologiaa. Integroidut kaupunkien hydrometeorologiset, ilmasto- ja ympäristöpalvelut ja -järjestelmät ovat Maailman ilmatieteen järjestön (WMO) uusi aloite, jonka tavoitteena on tarjota tieteeseen perustuvia integroituja kaupunkipalveluja, jotka tukevat turvallisia, terveitä ja kestäviä kaupunkeja. Useat kaupungit ovat jo aloittaneet tällaisten integroitujen kaupunkipalvelujen kehittämisen ja toteuttamisen ja testanneet ja käyttävät niitä menestyksekkäästi paikallisten sidosryhmien erityisvaatimusten mukaisesti. Tässä asiakirjassa esitellään kaupunkien integroitujen hydro-meteorologisten, ilmasto- ja ympäristöpalvelujen (IUS) uutta käsitettä ja lähestymistapaa neljän esimerkkikaupungin avulla: Hongkong, Toronto, Mexico City ja Pariisi, joissa käytetään erilaisia IUS-kokoonpanoja hyvien nykyisten käytäntöjen mukaisesti. Nämä kaupungit edustavat erilaisia maita, ilmastoja ja geofysikaalisia olosuhteita. Näissä kaupungeissa toteutettujen IUS-järjestelmien tärkeimmät yhteiset yhtäläisyydet ja kaupunkien kokemusten, saavutusten ja tutkimustulosten yhteisvaikutukset esitellään sekä yksilöidään nykyiset tietämyspuutteet ja lisätutkimustarpeet. Lisäksi ehdotetaan luetteloa mahdollisista kriteereistä IUS-esittelykaupunkien tunnistamiseksi ja luokittelemiseksi. Sen avulla voidaan tulevaisuudessa analysoida yksityiskohtaisemmin IUS-järjestelmästä saatuja kokemuksia ja valita uusia esittelykaupunkeja. Kaupungistuminen on jatkuva ilmiö, ja yhä useammat kaupunkialueet ovat erityisen alttiita sää- ja ilmastotapahtumille, kuten tulville, myrskyille, helleaalloille, merenpinnan nousulle ja huonolle ilmanlaadulle. Lisäksi kaupunkilaiset ovat energian ja luonnonvarojen pääkäyttäjiä, ja ne lisäävät merkittävästi ilmakehän kasvihuonekaasupäästöjä ja ilmansaasteita. Näillä ilmakehän muutoksilla, jotka ulottuvat kaupungeista maailmanlaajuiseen mittakaavaan, on vaikutuksia ihmisten terveyteen ja ympäristöön. Kaupunkiympäristö tarjoaa kuitenkin myös jännittäviä mahdollisuuksia tieteelliseen edistykseen uusien havaintojen, tietojen assimilaation, korkean resoluution yhdistetyn mallintamisen ja käyttäjäkohtaisten järjestelmien ja palvelujen alalla kestävien ja ilmastoälykkäiden kaupunkien hyväksi. Suurin osa (90 prosenttia) kaupunkialueisiin vaikuttavista katastrofeista on luonteeltaan hydrometeorologisia, ja ne ovat lisääntyneet ilmaston vuoksi https://doi.

**Tulos**

Integroidut kaupunkipalvelut: Kokemuksia neljästä kaupungista eri maanosissa

**Esimerkki 1.2892**

cDNA-AFLP:hen (amplified fragment length polymorphism) perustuva virustutkimus (VIDISCA) on uusi lähestymistapa, joka tarjoaa nopean ja tehokkaan työkalun tuntemattomien genomien, esimerkiksi ihmisen patogeenisten virusten, monistamiseen. VIDISCA-menetelmä perustuu kohdesekvenssin kaksinkertaiseen restriktioentsyymikäsittelyyn ja oligonukleotidiadapterien ligaatioon, jotka toimivat myöhemmin monistuskohteina. Koska menetelmä perustuu restriktiokohtien yhteiseen esiintymiseen, se johtaa toistettavien, lajispesifisten amplifikaatiomallien tuottamiseen. Menetelmä mahdollistaa virusten RNA/DNA:n monistamisen ja tunnistamisen DNA-virusten osalta alemmalla raja-arvolla 10 5 kopiota/ml ja RNA-virusten osalta 10 6 kopiota/ml. Aiemmin kuvasimme uuden ihmisen koronaviruksen, HCoV-NL63:n, tunnistamista VIDISCA-menetelmällä.

**Tulos**

Uusien virusten havaitseminen VIDISCA Virus Discovery -menetelmällä, joka perustuu cDNA:n monistettuun fragmentin pituuden polymorfismiin.

**Esimerkki 1.2893**

Sthma on yleisin lapsuusiän krooninen hengitystiesairaus, johon sairastuu noin 10 % paikallisista lapsista. 1 Sairaalahoitoon johtava astman pahenemisvaihe muodostaa suuren osan astman hoidon kokonaiskustannuksista yhteiskunnassa. 2 Prospektiiviset epidemialogiset tutkimukset osoittavat, että jopa 80 % lapsuusiän astman pahenemisvaiheista liittyy virusperäisiin ylähengitystieinfektioihin. 3 Hengitystieviruksista ihmisen rinovirusinfektio (HRV) edeltää jopa 50 prosenttia lasten astman pahenemisvaiheista. 4 Influenssavirukset aiheuttivat myös merkittävää sairastuvuutta (esim. jopa 200 vuosittaista avohoitokäyntiä 1000 lasta kohti) lapsilla, joilla oli astma ja muita kroonisia sairauksia. 5 Hengitystieoireyhtymävirus (RSV) on toinen merkittävä astman pahenemisvaiheita aiheuttava patogeeni. 4 Taustaa: Jopa 80 prosenttia valkoihoisten lasten astman pahenemisvaiheista liittyy viruksen aiheuttamiin ylähengitystieinfektioihin. Eri hengitystiepatogeenien suhteellinen merkitys ja asiaa koskevat mikrobiologiset tiedot aasialaislapsilla ovat epäselviä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin hengitystieinfektioiden epidemiologiaa hongkongilaislapsilla, joilla on astman pahenemisvaihe. Menetelmät: Tutkimukseen osallistui 209 3-18-vuotiasta lasta, joilla oli astman pahenemisvaiheita, ja 77 kontrollihenkilöä, joilla oli vakaa astma. Astman pahenemisvaiheiden vaikeusaste arvioitiin Global Initiative for Asthma -ohjeiden mukaisesti, ja vähintään 6-vuotiaille tutkittaville tehtiin uloshengitysdityppioksidi- ja spirometriset mittaukset. Nested multiplex polymeraasiketjureaktiota käytettiin 20 eri hengitystiepatogeenin osoittamiseen. Tulokset: Hengitystiepatogeenejä havaittiin 105 (51,0 %) tutkittavalla. Minkä tahansa hengitystiepatogeenin esiintyminen oli yhteydessä astman pahenemisvaiheeseen (odds ratio [OR], 2,77; 95 % CI, 1,51-5,11; P , ,001). Erityisesti ihmisen rinovirusinfektio (HRV) oli yleisempi lapsilla, joilla oli astman pahenemisvaihe (OR, 2,38; 95 % CI, 1,09-5,32; P 5,018). Kaikki muut taudinaiheuttajat tai samanaikaiset infektiot eivät olleet yhteydessä astmakohtauksiin. Mikään näistä hengitystieinfektioista ei ollut yhteydessä astman pahenemisvaiheen vakavuuteen ( P . .15 kaikille). HRV:n huippusesongin aikana talvella 2007-2008 tämä virus havaittiin 46,4 prosentissa lapsista, joilla oli astman pahenemisvaihe. Päätelmät: Hengitystievirusinfektioita esiintyy yleisesti astman pahenemisvaiheessa olevilla lapsilla, ja HRV on tärkein taudinaiheuttaja potilaillamme. Hengitysteiden virusinfektio on astman pahenemisvaiheen laukaiseva tekijä, mutta se ei korreloi sen vakavuuden kanssa. Lyhenteet: FeNO 5 uloshengitetyn typpioksidin fraktiokonsentraatio; HBoV 5 ihmisen bocavirus; HCoV 5 ihmisen koronavirus; HMPV 5 ihmisen metapneumovirus; HRV 5 ihmisen rinovirus; ICS 5 inhaloitava kortikosteroidi; NPA 5 nenänielun aspiraatti; OR 5 odds ratio; PCR 5 polymeraasiketjureaktio; RSV 5 hengitystiesynktiovirus; RTI 5 hengitystieinfektio.

**Tulos**

Hengitystiepatogeenien molekyylien monitekijätunnistus lapsilla, joilla on astman pahenemisvaihe.

**Esimerkki 1.2894**

Hiljattain Actinidia polygama Miq.:n pistävästä periaatteesta eristettiin uusi monoterpeenidial, dehydroiridodial, ja K. Yoshihara et ai. syntetisoi sen (7). Toisaalta krysomelidial (1), dehydroiridodialin stereoisomeeri, eristettiin krysomelidikuoriaisen (Plagiodera versicolora) toukkien puolustuseritteestä vuonna 1977, ja J. Meinwald et al. syntetisoivat sen vuonna 1978 (8). Molemmat synteesit eivät olleet stereospesifisiä, ja niihin liittyi työläitä erotteluvaiheita. Yritimme ensin stereokontrolloitua krysomelidiaalin synteesiä 4-metyylitrisyklo[3,3,0,0,0^'^]oktaan-3-onin (2) synteesistä, joka valmistettiin dietyyli-2-syklopenteeni-l-yl-malonaatista Doeringin yleisellä menetelmällä. Dietyyli-2-syklopenteeni-l-ylmalonaatin metyloimisesta metyylijodidilla, jota seurasi hydrolyysi ja dekarboksylointi, saatiin 2-(2-syklopenteeni-lyyli)propionihappoa 2-(2-syklopenteeni-lyyli)propionihappoa in

**Tulos**

Iridoidien ja niihin liittyvien luonnontuotteiden synteesin edistyminen Sachihiko Isoe 1. 2.1 ChrysomelidiaI(6):n synteesi (kaavio 2) (kaavio 2)

**Esimerkki 1.2895**

Teimme kyselylomakkeella tutkimuksen, joka osoitti, että Parkinsonin tautia sairastavat henkilöt sairastavat suhteellisesti vähemmän epätavallisen lieviä vilustumisia. Tällä taipumuksella ei näytä olevan selvää yhteyttä Parkinsonin taudin vaikeusasteeseen, Parkinsonin taudin puhkeamisen jälkeiseen aikaan tai siihen, käyttääkö potilas Parkinsonin taudin vastaisia lääkkeitä joko mono- tai yhdistelmähoitona. Tutkimuksessa ei havaittu vastaavia ilmiöitä PD-potilaiden puolisoilla tai aivoverisuonitautia sairastavilla potilailla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että flunssan vähäinen esiintymistiheys on ainutlaatuinen piirre PD-henkilöillä. ᭧

**Tulos**

Parkinsonin tautia sairastavilla harvinainen taipumus vilustua

**Esimerkki 1.2896**

Seuloimme 217 vähintään 20 lajin lepakkoa 17 paikasta Keniassa heinä- ja elokuussa 2006 adenoviruksen, rabdoviruksen ja paramyxoviruksen nukleiinihappojen varalta käyttäen yleisiä käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio- (RT-PCR) ja PCR-määrityksiä. Tutkituista 217 lepakon ulostepyyhkäisynäytteestä 4 lepakolla oli adenoviruksen DNA-positiivinen, 11 lepakolla oli paramyxoviruksen RNA-positiivinen ja 2 lepakolla oli rabdoviruksen RNA-positiivinen. Kolmella lepakolla oli kahden eri viruksen samanaikainen tartunta. Sekvenssivertailun ja fylogeneettisen analyysin perusteella tässä tutkimuksessa todetut Kenian lepakoiden paramyxovirukset ja rabdovirukset saattavat edustaa uusia viruslinjoja omien sukujensa sisällä; Kenian lepakoiden adenoviruksia ei voitu vahvistaa uusiksi, koska vertailun vuoksi ei ollut saatavilla saman alueen sekvenssejä muista tunnetuista lepakoiden adenovirusten genomeista. Tutkimuksemme täydentää aiempaa näyttöä siitä, että lepakot kantavat erilaisia, mahdollisesti zoonoottisia viruksia ja voivat saada samanaikaisen tartunnan useammalla kuin yhdellä viruksella. erinomaisesta teknisestä ja logistisesta avusta. Kirjoittajat kiittävät Krista Queenia hänen avustaan käsikirjoituksen valmistelussa. Kirjoittajat kiittävät myös Michael Lo:ta hänen avustaan soluviljelmien eristämisessä ja Yan Li:tä hänen avustaan 454 GS-FLX:llä tehdyssä korkean läpimenon sekvensoinnissa.

**Tulos**

Lyhyt raportti: Adenovirusten, rabdovirusten ja paramyxovirusten molekyylitutkimus Keniasta peräisin olevissa lepakoissa.

**Esimerkki 1.2897**

: Alkoholiriippuvuus; alkoholismi; krooninen alkoholialtistus; alkoholin ja muiden huumeiden vaikutukset ja seuraukset; geneettiset tekijät; ympäristötekijät; aivot; neurobiologia; translaatiotutkimukset; ihmistutkimukset; eläinkokeet; eläinmallit Vol. 31, No. 3, 2008 215 SOURCE: A ja B lähteistä Koob, G.F. ja Le Moal, M. Huumeriippuvuus, palkitsemisen säätelyhäiriöt ja allostaasi. Neuropsychopharmacology 24:97-129, 2001; C lähteestä Koob G.F., Alcoholism: Allostaasi ja muutakin. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 27(2):232-243, 2003. HUOM: ACTH = adrenokortikotropiini; AMYG = amygdala; BNST = stria terminaliksen vuoriydin; CRF = kortikotropiinia vapauttava tekijä; HPC = hippokampus; NE = nore pinefiini; PFC, prefrontaalinen aivokuori; PIT = aivolisäke; PVN = paraventrikulaarinen ydin. JOHNSON, R.; PFEFFERBAUM, A.; HART, T.; AND KOPELL, B.S. P300-latenssi kroonisilla alkoholisteilla ja masennuspotilailla: Alustava raportti. Teoksessa Karrer, R.; Cohen, J.; Tueting, P. Toim. Brain and

**Tulos**

Alkoholismin translaatiotutkimukset kuilun umpeen kurominen

**Esimerkki 1.2898**

Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) aiheuttaa kanojen erittäin tarttuvia hengitystie- tai urogenitaalisia sairauksia. Maryland 27 (Md27) -kanta eristettiin ensimmäisen kerran vuonna 1976 sairastuneista kanaparvista Delmarvan niemimaan alueella. Md27:n geneettisen monimuotoisuuden ja olemassa olevien kantojen ja Md27:n välisen fylogeneettisen suhteen ymmärtämiseksi määritettiin Md27:n koodaavan 3'-loppuisen alueen (~7,2 kb) täydellinen nukleotidisekvenssi ja verrattiin sitä muihin IBV-kantoihin ja koronaviruksiin. Sillä on sama S-3-M-5-N-3'-geenijärjestys kuin muillakin IBV-kannoilla. Md27:n spike-geeni on 97-prosenttisesti identtinen SE17-kannan kanssa. Spike-geenissä, M- ja 5-geenien välisellä ei-koodaavalla alueella ja 3'untranslated region (UTR) -alueella on deletioita, mikä poikkeaa Ark-lajin kannoista. Fylogeneettinen analyysi ja sekvenssikohdistukset osoittavat, että Md27 on kimeera, joka sisältää eri geenisegmenttejä, jotka ovat läheisimmin sukua SE17-, Conn- ja JMK-kannoille. Tämä nykyinen tutkimus antaa todisteita genomimutaatioista ja intergeenisestä rekombinaatiosta, joita on tapahtunut IBV-kanta Md27:n evoluutiossa.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruskannan Md27 rakennegeenin täydellinen nukleotidianalyysi paljastaa sen mosaiikkimaisen luonteen.

**Esimerkki 1.2899**

Kystinen fibroosi (CF) on perinnöllinen sairaus, jolle on ominaista viallinen limakalvojen puhdistuma, hengitysteiden tukkeutuminen, krooninen infektio ja jatkuva tulehdus. Kystisen fibroosin keuhkoahtaumatauti (CFPE) aiheuttaa suurimman osan CF-potilaiden sairastavuudesta. Vaikka CF:n on osoitettu muuttavan keuhkojen mikrobiyhteisön koostumusta, aiemmissa tutkimuksissa ei ole pyritty tutkimaan eroja keuhkojen mikrobiyhteisön kokoonpanomekanismissa ja monimuotoisuuden ylläpitämisessä CF-potilailla. Tässä tutkimuksessa sovelsimme biologisen monimuotoisuuden neutraalia teoriaa tutkiaksemme vertailevasti keuhkojen mikrobiyhteisön kokoonpanoa ja monimuotoisuuden ylläpitoa ennen antibioottihoitoa ja sen jälkeen analysoimalla uudelleen Fodorin ym. tutkimuksen tietokokonaisuutta. Havaitsimme, että yksikään näyte keuhkojen mikrobiyhteisöissä ei täyttänyt neutraalin mallin ennusteita Exacerbation-ryhmän ysköksenäytteissä eikä hoidon lopun ryhmän näytteissä, mikä viittaa siihen, että neutraali-prosessi ei ole hallitseva CF-potilailla ennen ja jälkeen antibioottihoitojen. Vertailemalla biodiversiteettiparametria Exacerbation- ja End-of-treatment-ryhmän välillä havaitsimme, että ensin mainitussa ryhmässä biodiversiteetti oli merkittävästi suurempi, mutta muutos biodiversiteettiparametrissa on vähäinen ja P-arvo on lähellä.05 (P-arvo = .41). Näin ollen toinen havaintomme on, että vaikka CFPE voi lisätä keuhkojen mikrobiyhteisön biologista monimuotoisuutta, muutos ei ole olennainen. Lyhenteet: CF = kystinen fibroosi, CFPE = kystisen fibroosin keuhkojen pahenemisvaihe, CFTR = kystisen fibroosin transmembraanisen johtokyvyn säätelijä, MLE = maksimaalisen todennäköisyyden estimointi, NGS = seuraavan sukupolven DNA-sekvensointi, OTU = operatiivinen taksonominen yksikkö, SAD = lajien runsauden jakaumat.

**Tulos**

Biologisen monimuotoisuuden neutraalin teorian testaaminen kystistä fibroosia sairastavien potilaiden mikrobiomitiedostoilla.

**Esimerkki 1.2900**

Pneumokokki-infektiot ovat yleisin syy yhteisöstä aiheutuvaan keuhkokuumeeseen. Vaikka tyypin 1 interferoni-α (IFN-α) on tunnettu antiviraalinen sytokiini, IFN-α:n rooli pneumokokki-infektioiden torjunnassa ja sen terapeuttinen potentiaali tunnetaan edelleen huonosti. Olemme tutkineet näitä kysymyksiä käyttämällä hiiren siirtogeeni-ekspressiomallia. Havaitsimme, että kontrollieläimissä Streptococcus pneumoniae -infektio aiheutti voimakasta laihtumista ja liiallista keuhkotulehdusta, johon liittyi nopea bakteerien ulosviljely. Sitä vastoin eläimillä, jotka saivat kerta-annoksen IFN-α:ta ilmentävää adenovirusvektoria ennen pneumokokki-infektiota, bakteerien lisääntyminen ja keuhkotulehdus saatiin nopeasti ja tehokkaasti hallintaan ja kliininen tulos parani. IFN-α:n tehostunut suoja johtui neutrofiilien ja makrofagien lisääntyneestä aktivaatiosta, johon liittyi lisääntynyt reaktiivisten happi- ja typpilajien vapautuminen ja bakteerien tappaminen. Lisäksi havaitsimme, että kohonneet IFN-α-tasot keuhkoissa säilyivät immuunipuolustukselta suojaavina myös silloin, kun geeninsiirtovektoria annettiin postneumokokki-infektion jälkeisenä ajankohtana. Tutkimuksemme osoittaa näin ollen, että klassisesti viruslääkkeeksi luokiteltua tyypin 1 IFN:ää voidaan hyödyntää pneumokokki-infektion vastaisen immuniteetin vahvistamiseksi sen synnynnäisiä immuunisoluja aktivoivien vaikutusten kautta. Tuloksillamme on merkitystä IFN-α-geeninsiirtostrategioiden terapeuttiselle käytölle pneumokokki-infektioiden torjunnassa.

**Tulos**

Tyypin 1 interferonigeenin siirto tehostaa isännän puolustusta keuhkojen Streptococcus pneumoniae -infektiota vastaan aktivoimalla synnynnäisiä leukosyyttejä.

**Esimerkki 1.2901**

Y.-J. Jeong). † Nämä kaksi kirjoittajaa osallistuivat tähän työhön yhtä paljon. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeaminen vuonna 2002 vaikutti tuhansiin ihmisiin, ja SARS-koronaviruksen (SARS CoV) tarkkaa havaitsemista varten tarvitaan tehokas diagnostiikkajärjestelmä tulevien taudinpurkausten ehkäisemiseksi tai rajoittamiseksi. Useista SARS CoV:n rakenneproteiineista nukleokapsidiproteiini on osoittautunut hyväksi diagnostiseksi merkkiaineeksi. Tässä tutkimuksessa SARS CoV:n nukleokapsidiproteiiniin spesifisesti sitoutuva ssDNA-aptameeri eristettiin DNA-kirjastosta, joka sisälsi 45 nuceotidin satunnaisia sekvenssejä 88 merin yksijuosteisen DNA:n keskellä. Kahdentoista syklin systemaattisen ligandien evoluution eksponentiaalisen rikastamismenettelyn (SELEX) jälkeen tunnistettiin 15 ssDNA-aptameeria. Tämän jälkeen käytettiin ELISA-analyysiä (entsyymisidonnainen immunosorbenttimääritys) sen aptameerin tunnistamiseksi, jolla oli suurin sidontaaffiniteetti SARS CoV -nukleokapsidiproteiiniin. Tällä menetelmällä tunnistettiin ssDNA-aptameeri, joka sitoutuu nukleokapsidiproteiiniin K d -arvolla 4,93 ± 0,30 nM. Western blot -analyysi osoitti lisäksi, että tätä ssDNA-aptameeria voitiin käyttää SARS CoV -nukleokapsidiproteiinin tehokkaaseen havaitsemiseen verrattuna nukleokapsidivasta-aineeseen. Näin ollen uskomme, että valittu ssDNA-aptameeri voi olla hyvä vaihtoehtoinen havaintokoetin SARSin nopeaan ja herkkään havaitsemiseen.

**Tulos**

Uusi järjestelmä SARS-koronaviruksen nukleokapsidiproteiinin havaitsemiseksi ssDNA-aptameerin avulla

**Esimerkki 1.2902**

Mapuera-virus (MPRV) eristettiin brasilialaisesta hedelmälepakosta vuonna 1979, mutta sen isäntäalue ja tautia aiheuttava potentiaali ovat tuntemattomia. Sian rubulavirus (PoRV) tunnistettiin 1980-luvun alussa Meksikossa sioissa esiintyneiden tautipesäkkeiden aiheuttajaksi, mutta PoRV:n alkuperä on edelleen hämärän peitossa. Tässä tutkimuksessa määritettiin MPRV:n täydellinen genomisekvenssi, ja PoRV:n täydellinen genomisekvenssi koottiin aiemmin julkaistuista proteiineja koodaavista geeneistä ja tässä tutkimuksessa määritetyistä ei-koodaavista genomin alueista. Sekvenssin ja genomin organisoinnin vertailu osoitti, että PoRV on läheisempää sukua MPRV:lle kuin muille Rubulavirus-suvun jäsenille. Molempien virusten P-geeniä koodaavalla alueella on P-geenin 5 0 päässä P-proteiinia koodaavan alueen kanssa päällekkäinen ORF, joka on samanlainen kuin C-proteiinia koodaava ORF, joka esiintyy useimmissa Paramyxovirinae-alatyypin viruksissa, mutta jota ei ole muissa tunnetuissa rubulaviruksissa. Näiden löydösten perusteella oletamme, että PoRV voi olla peräisin myös lepakoista ja että Meksikossa havaitut satunnaiset taudinpurkaukset johtuvat lepakoista sikoihin joko suoraan tai väli-isännän välityksellä tapahtuneesta leviämisestä.

**Tulos**

Kahden Amerikassa lepakoista ja sioista eristetyn paramyxoviruksen täyspitkän genomin sekvenssi ja geneettinen suhde toisiinsa

**Esimerkki 1.2903**

Sian deltacoronavirus (PDCoV) on hiljattain tunnistettu Deltacoronavirus-sukuun kuuluva koronavirus, joka voi aiheuttaa vastasyntyneiden porsaiden suolistosairauksia, kuten ripulia, oksentelua, kuivumista ja kuolleisuutta. Serologiset määritykset PDCoV-vasta-aineiden osoittamiseksi rajoittuvat tällä hetkellä tiettyihin laboratorioihin ja maantieteellisiin alueisiin. Tässä tutkimuksessa kehitettiin ja käytettiin rekombinantti-M-proteiiniin perustuvaa epäsuoraa entsyymisidonnaista immunosorbenttimääritystä (PDCoV-rM ELISA) PDCoV-vasta-aineiden IgG:n esiintyvyyden määrittämiseksi Hebein maakunnassa. PDCoV-rM-ELISA ei osoittanut ristireaktiota tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV), sikojen epidemian ripuliviruksen (PEDV), sian rotaviruksen (PRV), sian sirkovirus 2:n (PCV2), klassisen sikaruttoviruksen (CSFV) tai sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) vasta-aineiden kanssa. Diagnostinen herkkyys oli 90,6 prosenttia ja diagnostinen spesifisyys 93,3 prosenttia. Yhteensä 871 seeruminäytteestä, jotka kerättiin Hebeissä tammikuusta 2015 lokakuuhun 2016, tutkittiin PDCoV:n vasta-aineiden esiintyminen uuden PDCoV-rM-ELISA-testin avulla. Anti-PDCoV IgG -vasta-aineita havaittiin 11 prosentissa (96/871) näytteistä ja 25 prosentissa (10/40) tutkituista tiloista. Tiedot viittaavat siihen, että PDCoV:n seroprevalenssi sikapopulaatiossa on alhainen Hebein maakunnassa Kiinassa.

**Tulos**

Rekombinantti M-proteiiniin perustuvan epäsuoran ELISA-testin kehittäminen ja soveltaminen sikojen deltacoronaviruksen IgG-vasta-aineiden osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.2904**

Neurokystiserkoosi (NC) on vakava kansanterveydellinen ongelma Taenia solium - endeemisillä alueilla sekä joillakin maahanmuuttajilla ja kansainvälisillä matkustajilla. Keskeinen toimenpide NC:n ehkäisemiseksi on taeniaasin hävittäminen kemoterapian avulla. Tällä hetkellä saatavilla on kaksi turvallista ja tehokasta taeniapteekkia, nimittäin niklosamidi ja pratsikvanteli. Molemmat ovat WHO:n luettelossa välttämättömistä lääkkeistä, mutta niitä ei useinkaan ole saatavilla T. soliumin endeemisillä alueilla. Luonnonlääkkeet, joita käytetään edelleen laajalti joillakin endeemisillä alueilla, ovat usein syöpää aiheuttavia tai erittäin myrkyllisiä, ja niiden käytöstä olisi siksi luovuttava. T. solium -taeniaasin/kystiserkoosin torjuntaan käytettävät kemoterapeuttiset toimenpiteet ovat teoreettisesti mahdollisia, mutta niillä on useita käytännön esteitä. Niitä ovat muun muassa yleisön heikko tietoisuus, ongelmat Taenia-kantajien diagnosoinnissa, taenisidien heikko saatavuus siellä, missä niitä tarvitaan, ja NC:n torjunnan vähäinen painoarvo. Nämä ongelmat voidaan ratkaista tehokkaalla terveyskasvatuksella, äskettäin kehitettyjen koproantigeenitestien laajemmalla käytöllä, terveydenhuoltopalvelujen infrastruktuurin ja keskeisten lääkkeiden jakelun vahvistamisella sekä lisäämällä NC:n ennaltaehkäisyn tärkeyttä, sillä se on tärkein epilepsian syy T. solium - endeemisillä alueilla. Tietoa on kerääntymässä rationaalisista lähestymistavoista väestöpohjaisiin lyhytaikaisiin kemoterapeuttisiin torjuntatoimenpiteisiin. Näitä ovat: laajalti saatavilla olevat nykyaikaiset diagnostiset välineet ja taenia-myrkytystuotteet, kaikkien taenia-tapausten hoito, vahvistettujen tai todennäköisten, kohdennettu kemoterapia, riippumatta siitä, mistä taenia-lajista on kyse, hygienian parantaminen, eläinlääkintä- ja lääkäripalvelujen yhteistyö, yhteys epilepsian torjuntaohjelmiin ja yhteistyö paremmin koulutettujen yhteisöjen kanssa. Nyt on vielä hyödynnettävä olemassa olevia välineitä ja kokemuksia. D

**Tulos**

Taeniasiksen kemoterapian rooli neurokystiserkoosin ehkäisyssä

**Esimerkki 1.2905**

Koska masennus heikentää darwinistista kuntoa monin eri tavoin, masennuksen riskialleleiden säilyminen ihmisen genomissa on edelleen paljon keskustelua herättävä mysteeri. Evoluutioteoriat, jotka pitävät masennusoireita sopeutuvina, eivät pysty tarjoamaan yksinkertaisia selityksiä sille, miksi jopa lievät masennusoireet heikentävät kuntoon liittyvää sosiaalista toimintakykyä, kun taas teoriat, jotka pitävät masennusta sopeutumattomana, eivät pysty selittämään masennuksen riskialleelien suurta esiintyvyyttä ihmispopulaatioissa. Nämä rajoitukset edellyttävät uusia selityksiä masennuksen riskialleelien alkuperälle ja pysyvyydelle. Näin ollen masennuksen riskialleeleja koskevia tutkimuksia etsittiin käyttämällä PubMed- ja Ovid MEDLINE -tietokantoja, jotta voitaisiin tutkia tietoja, jotka tukevat hypoteesia, jonka mukaan masennuksen riskialleelit ovat syntyneet ja säilyneet ihmisen genomissa, koska nämä alleelit edistävät patogeeni-isäntäpuolustusta, johon kuuluu integroitu immunologisten ja käyttäytymisvasteiden kokonaisuus infektioita vastaan. Sekä geeniehdokas- että genominlaajuisen assosiaatiotutkimuksen (GWAS) menetelmillä tunnistettujen masennuksen riskialleelien havaittiin liittyvän säännöllisesti infektioihin liittyviin immuunivasteisiin, jotka todennäköisesti paransivat selviytymistä esi-isien ympäristössä. Lisäksi tiedot tukevat tiettyjen masennusoireiden merkitystä patogeenin isäntäpuolustuksessa, mukaan lukien hypertermia, vähentyneet ruumiin rautavarastot, säilyttämis- ja vetäytymiskäyttäytyminen, hypervigilanssi ja anoreksia. Siirtämällä masennuksen riskialleelien adaptiivisen kontekstin suhteista lajitovereihin suhteisiin mikrobimaailman kanssa patogeeni-isäntäpuolustus (PATHOS-D) -hypoteesi tarjoaa uudenlaisen selityksen sille, miten masennus voi olla sosiaalisessa ympäristössä sopeutumaton, mutta sen riskialleelit ovat kuitenkin edustettuina sellaisilla esiintyvyysasteilla, jotka viittaavat adaptiiviseen toimintaan.

**Tulos**

Masennuksen evolutiivinen merkitys patogeeni-isäntäpuolustuksessa (PATHOS-D)

**Esimerkki 1.2906**

90 kDa:n ribosomaaliset s6-kinaasit (RSK:t) ovat seriini/treoniinikinaasiryhmä, joka koostuu neljästä RSK-isomuodosta (RSK1-4), joista RSK1:tä kutsutaan myös p90RSK:ksi. p90RSK:lla on tärkeä rooli Ras-mitogeeniaktivoituneen proteiinikinaasin (MAPK) signaalikaskadissa, ja se on Ras-ekstrasellulaarisen signaalin säätelemän kinaasin (ERK1/2) signaalin suora jälkivaikuttaja. ERK1/2:n aktivoituminen fosforyloi ja aktivoi suoraan p90RSK:n, joka puolestaan aktivoi erilaisia signaalitapahtumia valitsemalla erilaisia fosforylaatiosubstraatteja. P90RSK:n pregnoitumista on raportoitu lukuisissa ihmisen sairauksissa. p90RSK:lla on tärkeä rooli erilaisten soluprosessien säätelyssä. Näin ollen p90RSK:n poikkeavalla aktivaatiolla on kriittinen rooli elinten toimintahäiriöiden ja vaurioiden patogeneesissä. Tässä katsauksessa keskitymme nykyiseen käsitykseen p90RSK:n toiminnoista ja rooleista munuaissairauksien kehittymisessä ja etenemisessä. Lisäksi käsitellään p90RSK:n sekä muiden RSK:iden rooleja sydän- ja verisuonisairauksissa ja syövissä.

**Tulos**

Molekyylitieteet p90RSK:n rooli munuaisissa ja muissa sairauksissa

**Esimerkki 1.2907**

Naudan herpesvirus-1 (BHV-1) voi lisääntyä hyvin naudasta peräisin olevissa solulinjoissa, kuten Madin Darby bovine kidney (MDBK), mutta kasvaa huonosti hamsterin keuhkoissa (HmLu-1). Viruksen replikaatio, DNA-synteesi ja välittömän varhaisgeenin ilmentyminen ovat voimakkaasti rajoitettuja HmLu-1:ssä. Vertailimme BHV-1:n adsorptiota ja tunkeutumista sallivissa MDBK- ja puoliksi sallivissa HmLu-1-soluissa. Pienellä infektiokerrannaisuudella BHV-1 kiinnittyi salliviin MDBK-soluihin kaksi kertaa enemmän kuin HmLu-1-soluihin. Hepariinin läsnäolo esti BHV-1:n kiinnittymisen MDBK-soluihin noin 60 %:lla, mutta HmLu-1:ssä kiinnittyminen estyi yli 90 %:lla. Tutkiaksemme BHV-1:n tunkeutumista suoritimme viruksen DNA:n kvantitatiivisen mittauksen kvantitatiivisella kompetitiivisella (QC)PCR:llä infektoiduista soluista. MDBK-soluissa virionit kiinnittyivät solun pinnalle, tunkeutuivat soluihin ja kulkeutuivat tumaan. HmLu-1:ssä kuitenkin vain pieni osa solun pintaan kiinnittyneistä virioneista pääsi tunkeutumaan soluun. Tuloksemme osoittivat, että BHV-1:n replikaatio semi-permissivisessä HmLu-1:ssä ei ollut dramaattisesti rajoitettu yhdessä tietyssä vaiheessa vaan joissakin eri vaiheissa, mukaan lukien adsorptio ja penetraatio.

**Tulos**

Naudan herpesvirus-1:n kasvukäyttäytyminen sallivissa ja puoliksi sallivissa soluissa.

**Esimerkki 1.2908**

Antisense-oligonukleotidit ja lyhyet häiritsevät RNA:t (siR-NA:t) ovat geeniekspression muokkaamiseen tarkoitettuja nukleiinihappoihin kohdistuvia reagensseja, joita kehitetään lääkkeinä moniin sovelluksiin. Viime aikoina on otettu käyttöön useita hyödyllisiä synteettisiä nukleiinihappoanalogeja, joilla on parannettu huomattavasti niiden ominaisuuksia terapeuttista käyttöä varten. Niiden täysi tehokkuus soluissa ja in vivo on kuitenkin usein toteutunut vasta, kun on kehitetty sopivia ei-virusperäisiä levitysjärjestelmiä. Näiden joukossa on todettu olevan useita luonnollisia ja synteettisiä peptidejä, jotka ovat hyödyllisiä oligonukleotidianalogien ja siRNA:n soluihin imeytymisen ja/tai soluun kohdistumisen tehostamisessa. Tällaisia peptidejä on synteettisesti konjugoitu, niitä käytetään ei-kovalenttisina komplekseina tai niitä käytetään yhdessä polymeeri-, liposomaali- tai eksosomiformulointitekniikoiden kanssa. Tässä katsauksessa kuvataan aluksi antisense-reagenssien ja siRNA:n toimintatapoja ja keskitytään sen jälkeen viimeaikaisiin edistysaskeliin niiden peptidivälitteisessä solu- ja in vivo -jakelussa sekä siihen, miten peptidien käyttö on vaikuttanut lääkekehitykseen. Katsauksessa käsitellään haasteita, jotka liittyvät peptidivälitteisen annostelun fysiologisten ja toksikologisten näkökohtien ymmärtämiseen. Myös kliiniseen käyttöön tähtäävää kehitystä korostetaan, ja erityistä huomiota kiinnitetään neuromuskulaaristen sairauksien hoitoon käytettävien oligonukleotidianalogien peptidikonjugaatteihin.

**Tulos**

Viittaus: (2011) 1, e27; Molecular Therapy-Nucleic Acids (2012) 1, e27.

**Esimerkki 1.2909**

Vakavasta akuutista hengitystieoireyhtymästä (SARS) on tullut maailmanlaajuinen kansanterveydellinen hätätilanne. p38 mitogeeni-aktivoitu proteiinikinaasi (MAPK) ja sen myöhemmän vaiheen kohteet aktivoituvat SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) infektoimissa Vero E6 -soluissa, ja p38 MAPK:n aktivoituminen lisää SARS-CoV-infektion sytopaattisia vaikutuksia. Lisäksi Aktin heikko aktivaatio ei voi estää SARS-CoV-infektion aiheuttamaa apoptoosia Vero E6 -soluissa. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että transkriptiosignaalin transduktori ja aktivaattori (STAT) 3, joka on konstitutiivisesti fosforyloitu tyrosiinissa (Tyr)-705 ja lievästi fosforyloitu seriinissä (Ser)-727 Vero E6 -soluissa, defosforyloidaan Tyr-705:ssä SARS-CoV-infektiossa. Virusinfektoituneissa soluissa p38 MAPK:n fosforylaation lisäksi fosforyloitiin muita MAPK:ita eli solunulkoisen signaalin säätelemää ERK 1/2 -kinaasia (extracellular signal-regulated kinase, ERK) ja c-Jun Nterminal kinase (JNK). Vaikka ERK1/2:n ja JNK:n estäjillä (PD98059 ja SP600125) ei ollut vaikutusta STAT3:n fosforylaatiotilaan, p38 MAPK:n estäjät (SB203580 ja SB202190) estivät osittain STAT3:n defosforylaatiota Tyr-705:ssä. Tyr-705-fosforyloitunut STAT3 oli lokalisoitunut pääasiassa ytimeen mock-infektoiduissa soluissa, kun taas STAT3 katosi ytimestä virusinfektoiduissa soluissa. Koska STAT3 toimii transkription aktivaattorina ytimessä, nämä tulokset viittaavat siihen, että STAT3:lta puuttuu transkription aktiivisuus SARS-CoV-infektoituneissa Vero E6 -soluissa.

**Tulos**

STAT3:n tyrosiinin defosforylaatio SARS-koronaviruksen infektoimissa Vero E6 -soluissa.

**Esimerkki 1.2910**

Puuvillansiemenöljylietteestä saatu uusi asetoniuute löydettiin ensimmäisenä kasviviruksia, kuten tupakan mosaiikkivirusta (TMV), riisin raitavirusta (RSV) ja eteläisen riisin mustan raidan kääpiövirusta (SRBSDV) vastaan. Asetoniuutteesta erotetut gossypoli ja β-sitosteroli testattiin niiden TMV:n vastaisten vaikutusten osalta ja analysoitiin ydinmagneettisella resonanssimäärityksellä (NMR). In vivo ja kenttäkokeissa eri maantieteellisillä alueilla ja eri isäntälajikkeilla todettiin, että tämä uuteseos oli tehokkaampi kuin kaupallinen aine Ningnanmycin, jolla oli laaja-alainen kasvivirusten vastainen aktiivisuus. Käsitellyissä kasveissa ei havaittu fytotoksista aktiivisuutta, ja ympäristötoksikologia osoitti, että tämä uusi asetoniuute oli ympäristöystävällinen, mikä osoittaa, että tätä asetoniuutetta voidaan tulevaisuudessa käyttää kasvivirusten torjunnassa.

**Tulos**

Puuvillansiemenöljylietteen asetoniuutteen ensimmäinen löytö uutena viruslääkkeenä kasviviruksia vastaan.

**Esimerkki 1.2911**

Kirjeenvaihto: Mingyue Zhu (mingyuezhu2002@163.com) tai Mengsen Li (mengsenli@163.com) α-fetoproteiini (AFP) on varhainen seerumin kasvutekijä sikiön alkionkehityksessä ja maksan onkogeneesissä. Yhä useammat tutkimukset AFP:stä kasvainspesifisenä biomarkkerina ovat tulleet siihen tulokseen, että AFP on tärkeä kohde syövän hoidossa. AFP:llä on myös immunomoduloiva rooli useiden autoimmuunisairauksien, kuten nivelreuman, multippeliskleroosin, myasthenia gravisin ja kilpirauhastulehduksen hoidossa. Biokemiallisen seulonnan sekä lääkkeiden suunnittelun ja löytämisen tukemiseksi yritimme ekspressoida ja puhdistaa ihmisen AFP:tä Bac-to-Bac-järjestelmässä. Saannon maksimoimiseksi optimoitiin kaksi keskeistä tekijää, jotka vaikuttavat ihmisen rekombinantti-AFP:n (R-AFP) ilmentymiseen, nimittäin infektiivisen bakuloviruksen inokulumin tilavuus ja infektion jälkeinen viljelyaika. Saavutimme suuren saannon, noin 1,5 mg/l korjatusta väliaineesta, kun infektion jälkeinen inkubaatioaika oli 72-96 tuntia ja inokulumin tilavuuden suhde 1:100. Arvioimme myös R-AFP:n roolia ihmisen maksasyöpäsolulinjan Bel 7402:n lisääntymisessä, ja tulokset osoittivat, että R-AFP edisti hepatoomasolujen kasvua. Päättelimme, että tällä menetelmällä voidaan tuottaa suuria määriä R-AFP:tä, jota voidaan käyttää AFP:hen liittyvissä tutkimuksissa.

**Tulos**

Ihmisen α-fetoproteiinin ilmentäminen ja bioaktiivisuus Bac-to-Bac-järjestelmässä

**Esimerkki 1.2912**

Johdanto: Allerginen reaktio pölypunkkeihin on suhteellisen yleinen sairaus lasten keskuudessa, ja se aiheuttaa ihon ja hengitysteiden reaktioita, joilla on suuri vaikutus tämän väestön terveyteen. Anafylaktiselle yliherkkyydelle on ominaista pahentunut reaktio, johon liittyy IgE-vasta-aineiden tuotannon stimuloimisesta vastaavien säätelysytokiinien tuotanto. Tavoite: Tutkia sytokiinigeenien (IL1A 2889 , IL1B ) varianttien yhteyttä pölypunkille herkkien potilaiden ja kontrolliryhmän välillä. Menetelmät: Yhteensä 254 potilasta ryhmiteltiin atooppisiin ja ei-atooppisiin Prick-testillä arvioidun herkkyyden mukaan ja sytokiinien genotyypitys polymeraasiketjureaktio-sekvenssispesifisten alukkeiden (PCR-SSP) menetelmällä käyttäen Cytokine Genotyping Kitiä. Blomia tropicalis ja ei-atooppinen kontrolliryhmä osoittivat merkittäviä eroja alleelien ja genotyyppien frekvenssien välillä sytokiinigeenien säätelyalueilla, ja merkittävää näyttöä oli IL4 2590:n T/C:n osalta (10.2 % vs. 43,1 %, odd ratio [OR] = 0,15, p = 5,2 10 28 , pc = 0,0000011 ja 95 %:n luottamusväli [95 %CI] = 0,07-0,32) ja T/T-genotyypeistä (42,9 % vs. 13,8 %, OR = 4,69, p = 2,5 10 26 , pc = 0,000055 ja 95 %CI = 2,42-9,09). Muita yhteyksiä havaittiin pro-inflammatorisissa sytokiineissa IL1A 2889 Johtopäätökset: Tuloksemme viittaavat mahdolliseen yhteyteen sytokiinigeenien yhden nukleotidin polymorfismien (SNP) ja pölypunkkien yliherkkyyden välillä.

**Tulos**

Sytokiinien yhteys pölypunkille herkillä ja epäherkillä henkilöillä brasilialaisessa väestössä.

**Esimerkki 1.2913**

Neuromodulaatiolla on tärkeä rooli aivojen toiminnassa sekä terveydessä että sairauksissa. Tarvitaan uusia optisia välineitä ja niiden validointia biologisissa kudoksissa, joilla voidaan kuvata neuromodulaatiota suurella alueellisella ja ajallisella resoluutiolla, mikä lisää tärkeän uuden ulottuvuuden neurotieteelliseen tutkimukseen. Tässä esitellään katekoliamiinin nanosensorin käyttö, jossa on fluoresoiva emissio 1000-1300 nm:n lähi-infrapunaikkunassa dopamiinin siirtymisen mittaamiseksi ex vivo -aivoviipaleissa. Nämä lähi-infrapuna-alueen katekoliamiinin nanosensorit (nIRCat) edustavat laajempaa nanosensoreiden luokkaa, jotka voidaan syntetisoida ei-kovalenttisesta konjugoinnista yksiseinäisten hiilinanoputkien (SWNT) ja yksijuosteisten oligonukleotidien kanssa. Osoitamme, että nIRCatteja voidaan käyttää havaitsemaan katekoliamiinin ulosvirtausta aivokudoksessa, jota ohjataan sekä sähköisellä stimulaatiolla että optogeneettisellä stimulaatiolla. Sähköisesti herätettyjen signaalien spatiaalinen analyysi paljasti dynaamisia kiinnostavia alueita, joiden koko on noin 2 mikronia ja joissa transientit skaalautuivat simulaation voimakkuuden mukaan. Dopaminergisten päätelaitteiden optogeneettinen stimulaatio tuotti samanlaisia transientteja, kun taas glutamatergisten päätelaitteiden optogeneettinen stimulaatio ei vaikuttanut nIRCat-signaaliin. Nomifensiinin kylvösovellus pidensi nIRCat-fluoresenssisignaalia, mikä on johdonmukaista dopamiinin takaisinoton eston kanssa. Lisäksi osoitamme, että nIRCatien kemiallisesti synteettiset molekyylitunnistuselementit mahdollistavat dopamiinin dynamiikan mittaamisen dopamiinireseptoriagonistien ja -antagonistien läsnä ollessa. Nämä nIRCat-nanosensorit voivat olla edullisia tulevaa käyttöä varten, koska i) ne eivät vaadi viruksen toimittamista, geenin toimittamista tai proteiinien ilmentämistä, ii) niiden lähi-infrapunainen fluoresenssi helpottaa kuvantamista optisesti sirontavassa aivokudoksessa ja on yhteensopiva käytettäväksi yhdessä muiden optisten neurotieteellisten työkalujen kanssa, iii) ainutlaatuisten lähi-infrapunaisten värien laajalla saatavuudella on potentiaalia useiden neurokemiallisten signaalien samanaikaiseen havaitsemiseen ja iv) ne ovat yhteensopivia farmakologian kanssa.

**Tulos**

Striatal-dopamiinin vapautumisen kuvantaminen käyttämällä ei-geenisesti koodattua lähi-infrapunaista fluoresoivaa katekoliamiinin nanosensoria.

**Esimerkki 1.2914**

Kliinisissä tutkimuksissa on korostettu oireettomien COVID-19-tapausten mahdollista tarttuvuutta sekä oireettomien infektioiden huomattavaa osuutta kaikista infektioista. Suoritimme tilastollisen mallinnusanalyysin saadaksemme Princess Cruises -aluksella todettujen positiivisten COVID-19-infektioiden viivästyskorjatun oireettoman osuuden sekä infektioiden aikajänteen. Arvioimme oireettoman osuuden olevan 17,9 % (95 % CrI: 15,5 %-20,2 %), ja suurin osa tartunnoista tapahtui ennen kahden viikon karanteenin alkamista. Sanojen määrä: Pääasiallinen:

**Tulos**

Vuoden 2019 uuden koronaviruksen oireettoman osuuden arviointi Princess Cruises -risteilyaluksella, 2020

**Esimerkki 1.2915**

puuttuvat, joten tässä tutkimuksessa tutkittiin näitä puuttuvia yhteyksiä kolmen SPF-kissan kokeellisen tartunnan aikana FECV-kanta UCD:llä. Kahdella kissalla esiintyi lieviä kliinisiä oireita, ulosteperäistä tartuntatautiviruksen irtoamista 4 dpi:stä alkaen, soluihin liittyvää viraemiaa epäjohdonmukaisina ajankohtina 5 dpi:stä alkaen, voimakkaasti neutraloivaa vasta-ainereaktiota 9 dpi:stä alkaen eikä leukosyyttien määrässä esiintynyt merkittäviä poikkeavuuksia. Ulosteen kautta tapahtuva irtoaminen kesti 28-56 päivää, mutta tässä vaiheessa irtoava virus oli vähemmän infektiivinen enterosyyttiviljelmissä ja siihen vaikuttivat mutaatiot. Huomionarvoista on, että toisella kissalla ei havaittu kliinisiä oireita eikä akuuttia irtoamista, mutta virusta havaittiin verisoluissa 3 dpi:stä alkaen, ja ei-enterotrooppisten, mutatoituneiden virusten irtoamista esiintyi yhtäkkiä 14 dpi:stä alkaen. Neutraloivia vasta-aineita ilmaantui 21 dpi:stä alkaen. Leukosyyttimäärät eivät eronneet muista kissoista, lukuun ottamatta CD8+-säätelytason T-soluja. Nämä tiedot osoittavat, että FECV voi infektoida immuunisoluja myös ilman suolistossa tapahtuvaa replikaatiota, ja herättävät hypoteesin, että asteittainen sopeutuminen näihin soluihin voi mahdollistaa ei-enterotrooppisten mutanttien syntymisen. Kissan koronaviruksia (FCoV) esiintyy kahtena patotyyppinä, jotka liittyvät joko suolisto- tai systeemitauteihin kissoilla. Kissan enterokoronavirus (FECV) on enterotrooppinen virus, jota esiintyy kaikkialla kissapopulaatiossa 1,2 . Suoliston replikaation aiheuttama suolitulehdus voi ilmetä ohimenevänä anoreksiana, laihtumisena ja/tai ripulina, mutta kliiniset oireet ovat usein liian lieviä, jotta niitä voitaisiin havaita 1,3,4 . Kissan tarttuva vatsakalvotulehdusvirus (FIPV) syntyy todennäköisesti FECV:stä kertymällä mutaatioita yksittäisissä tartunnan saaneissa kissoissa [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] . Nämä vielä täysin tuntemattomat mutaatiot kumoavat enterosyyttitropismin, mutta antavat virukselle välineet lisääntyä tuottavasti monosyyteissä/makrofageissa, mikä aiheuttaa erittäin kuolemaan johtavan systeemisairauden, kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen (FIP), jolle on ominaista diffuusi vaskuliitti, polyserosiitti ja vakava lymfopenia 12-17 . Toistaiseksi ei tiedetä, missä, milloin ja miten tämä patotyypin vaihto tapahtuu FECV-infektoituneissa kissoissa. Patogeenisen käyttäytymisensä vuoksi FIPV:hen on kiinnitetty paljon huomiota, ja kliinisiä, virologisia ja immunologisia parametreja on usein tutkittu sekä luonnollisten että kokeellisten FIPV-infektioiden aikana 14-16 . Viime vuosikymmenen aikana tehdyt kattavat tutkimukset FIPV:n emoviruksesta, FECV:stä, ovat merkittävästi edistäneet nykyistä käsitystämme epitsootiologiasta ja patogeneesistä 4,18-20 , mutta monet keskeiset virologiset ja immunologiset tiedot FECV:n ja kissan vuorovaikutuksesta puuttuvat, jotta FIPV:n emoviruksen käyttäytymistä voitaisiin täysin ymmärtää. Koska FECV:lle herkkiä solulinjoja ei ole, toistaiseksi ei ole tietoa FECV:n infektiivisyydestä (ja sen vaikutuksesta).

**Tulos**

Kokeellinen kissan suolistoperäinen koronavirusinfektio paljastaa poikkeavan infektiomallin ja sellaisten mutanttien irtoamisen, joiden infektiivisyys on heikentynyt enterosyyttiviljelmissä. OPEN

**Esimerkki 1.2916**

TAVOITE-Määrittää MDR Acinetobacter baumannii- ja Pseudomonas aeruginosa -bakteerien siirtyminen potilaista terveydenhuollon työntekijöille rutiininomaisen potilashoidon aikana. SIJAINTI - Lääketieteelliset ja kirurgiset tehohoitoyksiköt. Terveydenhuollon työntekijät, jotka menivät sellaisten potilaiden huoneisiin, joissa oli MDR A. baumannii tai joissa oli sekä MDR A. baumannii että MDR P. aeruginosa. Tutkittiin heidän kätensä ennen huoneeseen menoa, heidän kertakäyttökäsineensä ja/tai -takkinsa potilaan hoidon päätyttyä ja heidän kätensä käsineiden ja/tai -takin riisumisen jälkeen ja ennen käsihygieniaa. A. baumannii ja 134 potilasta, joilla oli sekä MDR A. baumannii että MDR P. aeruginosa. 199:stä terveydenhuoltohenkilöstön ja MDR A. baumannii -bakteerilla kolonisoituneiden potilaiden välisestä vuorovaikutuksesta 77 (38,7 % [95 %:n luottamusväli {CI}, 31,9 %-45,5 %]) johti terveydenhuoltohenkilöstön käsineiden ja/tai kaavojen kontaminaatioon ja 9 (4,5 % [95 %:n luottamusväli {CI}, 1,6 %-7,4 %]) johti terveydenhuoltohenkilöstön käsien kontaminaatioon sen jälkeen, kun hanskat oli poistettu, ja ennen käsien hygieniaa. MDR P. aeruginosa -bakteerilla kolonisoituneiden potilaiden kanssa tehdyistä 134 vuorovaikutustapauksesta 11 (8,2 % [95 % CI, 3,6 %-12,9 %]) johti käsineiden ja/tai työtakien kontaminaatioon ja 1 johti käsien kontaminaatioon. Riippumattomat riskitekijät MDR A. baumannii -bakteerin aiheuttamalle kontaminaatiolle olivat haavasidoksen käsittely (korjattu kertoimen suhde [aOR], 25,9 [95 % CI, 3,1-208,8]), tekohengitystien käsittely (aOR, 2.1 [95 % CI, 1,1-4,0]), yli 5 minuuttia huoneessaoloaika (aOR, 4,3 [95 % CI, 2,0-9,1]), lääkärin tai sairaanhoitajan ammatti (aOR, 7,4 [95 % CI, 1,6-35,2]) ja sairaanhoitajan ammatti (aOR, 2,3 [95 % CI, 1,1-4,8]).

**Tulos**

Terveydenhuoltohenkilöstön käsineiden, kaavujen ja käsien usein esiintyvä moniresistentti Acinetobacter baumannii -kontaminaatio.

**Esimerkki 1.2917**

Ubikitiini-proteasomijärjestelmä (UPS) on tärkein solunsisäinen proteiinien hajoamisreitti, ja sillä on ratkaiseva rooli useissa soluprosesseissa. UPS:n mahdollisista toimista kalavirusinfektion aikana tiedetään kuitenkin vain vähän. Tässä tutkimuksessa selvitimme UPS:n mahdollisia rooleja Singaporen särkikalojen iridoviruksen (SGIV) elinkaaressa; kyseessä on suuri DNA-virus, joka yleensä aiheuttaa vakavia systeemisiä sairauksia, joihin liittyy korkea kuolleisuus särkikaloissa. Erilaisesti ilmentyneiden geenien transkriptomianalyysistä saadut tiedot osoittivat, että UPS-reitin 65 geenin, mukaan lukien ubikitiiniä koodaavien, ubikitinaatiota, deubikitinaatiota ja proteasomia koodaavien geenien, ilmentyminen nousi tai laski SGIV-infektion aikana. Eri proteasomin estäjiä käyttämällä proteasomin estäminen vähensi SGIV:n replikaatiota in vitro, mihin liittyi viruksen kokoamispaikan muodostumisen estyminen sekä viruksen geenien transkriptio ja proteiinien kuljetus. Ubikitiinin yliekspressio pelasti osittain ubikitiinin estäjän estävän vaikutuksen SGIV:n replikaatioon, mikä viittaa siihen, että UPS:ää tarvitaan kalojen iridovirusinfektioon in vitro. SGIV-infektion aikana proteasomin inhibitiolla säädeltyjä virus- tai isäntäproteiineja tutkittiin kaksiulotteisella geelielektroforeesilla ja matriisiavusteisella laserdesorptio-/ionisaatioaika-assistenttisella massaspektrometrialla. SGIV-infektion jälkeen tunnistettiin 62 eri tavoin ilmentynyttä proteiinia, joista 15 oli virusproteiineja ja 47 isäntäproteiineja. Isäntäproteiinit osallistuivat ubikitiinivälitteiseen proteiinien hajoamiseen, aineenvaihduntaan, sytoskelettiin, makromolekyylien biosynteesiin ja signaalinsiirtoon. Niistä 11 proteiinia oli SGIV-infektion aikana MG132-käsittelyn jälkeen negatiivisesti säänneltyjä. Tämän uskotaan olevan ensimmäinen tutkimus, jossa esitetään näyttöä siitä, että UPS oli välttämätön kalavirusinfektiolle ja -replikaatiolle.

**Tulos**

Ubikitiini-proteasomijärjestelmä on välttämätön Singapore Grouper Iridoviruksen tehokkaalle replikaatiolle.

**Esimerkki 1.2918**

Tutkimme kansainvälisen matkailun kysynnän rakennekatkosten määrää ja ajankohtaa. Käytämme Bain ja Perronin (1998) rakennemurtotestiä 25 maan ja Madeiran osalta. Täytämme aukon kirjallisuudessa, joka koskee matkailukriisin havaitsemista jälkikäteen. Vertaamme matkailukriisien ajankohtaa näiden rakennekatkosten ajankohtiin. Havaitsemme, että matkailukriisit ovat suurelta osin yhdenmukaisia katkosten päivämäärien kanssa. Matkailuala on tunnetusti altis jonkinlaisille kriiseille tai katastrofeille. Vaikka matkailukriisien ja -katastrofien luonteeseen ja seurauksiin on kiinnitetty huomiota, kirjallisuudessa on kuitenkin aukko näiden tapahtumien jälkikäteisen havaitsemisen osalta. Tässä artikkelissa estimoimme sekä rakennekatkosten lukumäärän että ajankohdan 25 maan ja Madeiran saaren kansainvälisten matkailijoiden saapumissarjoissa käyttäen Bain ja Perronin (1998) rakennekatkostestiä. Vertaamme matkailukriisien ja -katastrofien ajankohtaa näiden rakennekatkosten ajankohtiin. Havaitsemme, että matkailun kriisit ja katastrofit ovat suurelta osin yhdenmukaisia katkosten päivämäärien kanssa. Näin ollen tämän menetelmän avulla voimme ratkaista matkailualan puutteen, joka liittyy kansainvälisten matkailijoiden saapumiskysynnän negatiivisten häiriöiden oikeaan kohdentamiseen kriisi- tai katastrofi-ilmiöihin.

**Tulos**

Kansainvälisen matkailun kysynnän rakennekatkokset: Aiheutuvatko ne kriiseistä vai katastrofeista?

**Esimerkki 1.2919**

Sindbis-viruksen replikaatiosyklin aikana miinussäikeiden synteesi pysähtyy normaalisti silloin, kun plussäikeiden synteesi saavuttaa maksiminopeuden. Olemme eristäneet ja karakterisoineet Sindbis HR -mutanttien A-komplementtiryhmään kuuluvan ts24:n revertantteja, joilla oli aiemmin osoitettu olevan lämpötilaherkkä vika miinus-säikeen synteesin säätelyssä. Nämä t&4:n revertantit replikoituivat tehokkaasti 40':ssa, mutta säilyttivät kuitenkin lämpötilaherkän vian miinussäikeiden synteesin säätelyssä: ne jatkoivat miinussäikeiden synteesiä replikaatiosyklin loppuvaiheessa 40'':ssa, mutta eivät 30'':ssa, ja proteiinisynteesin läsnä ollessa tai ilman sitä. Vaikka miinussäikeiden synteesin säätelyn epäonnistuminen johti jatkuvaan miinussäikeiden synteesiin ja miinussäikeiden kertymiseen, plussäikeiden synteesin nopeus ei kasvanut yhtenäisesti. Miinussäikeiden, jotka syntetisoitiin sen jälkeen, kun plussäikeiden synteesinopeus oli vakiintunut, osoitettiin käytettävän malleina 26 S mRNA-synteesissä. Näin ollen alfaviruksen replikaatiosyklin aikana tapahtuvaa muutosta kasvavasta plussäikeiden synteesinopeudesta vakioksi ei voi ohjata pelkästään infektoituneisiin soluihin kertyvien miinussäikeiden määrä. Esitämme mallin miinussäikeiden ensisijaisesta hyödyntämisestä mekanismina alfaviruksen replikaation aikana normaalisti tapahtuvalle miinussäikeiden synteesin loppumiselle.

**Tulos**

Minus-säikeen RNA-synteesin säätelyn menetyksen vaikutus Sindbis-viruksen replikaatioon.

**Esimerkki 1.2920**

Koronavirusten ei-rakenteelliset proteiinit (nsp- tai replikaasiproteiinit) ovat suhteellisen konservoituneita ja voivat olla tehokkaita lääkkeiden kohteita. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) nsp5:n toimintaa on tutkittu vain vähän. Tässä tutkimuksessa käytettiin bioinformatiikan menetelmiä SARS-CoV GD -kannan nsp5:n sekundäärirakenteen ennustamiseen ja 3D-mallien rakentamiseen. Sekvensointi ja peräkkäisvertailu suoritettiin polymeraasi nsp5-geenin mutaatiosuuntauksen analysoimiseksi epidemiaprosessin aikana käyttämällä nukleotidi-nukleotidi-peruslokaalista kohdistamishakutyökalua (BLASTN) ja proteiini-proteiini-peruslokaalista kohdistamishakutyökalua (BLASTP). Tulokset osoittivat, että nsp5-geeni oli vakaa epidemiaprosessin aikana ja että proteiini oli homologinen muiden koronaviruksen nsp5-proteiinien kanssa. nsp5-geenin koodaama proteiini ilmentyi COS-7-soluissa ja analysoitiin natriumdodekyylisulfaatti-polyakryyliamidigeelielektroforeesilla (SDS-PAGE). Tämä tutkimus loi perustan proteiinin biologisen toiminnan tarkemmalle tutkimiselle ja edisti SARS-CoV:n vastaisten lääkkeiden etsimistä.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen nsp5:n sekvenssianalyysi ja rakenteellinen ennustaminen

**Esimerkki 1.2921**

Vuonna 2015 Korean MERS-epidemian puhjetessa kolmella immuunipuutteisella isännällä ilmeni epätyypillisiä MERS-CoV-infektioita, jotka vaativat poikkeuksellista hoitoa. Tapauksessa 1 oireet kehittyivät viiveellä neljän päivän oireettoman jakson jälkeen, tapauksessa 2 itämisaika oli 20 päivää, ja tapauksessa 3 viruksen irtoaminen oli jatkuvaa ilman kliinisen tilan heikkenemistä. Näiden poikkeustapausten tunnistaminen on erittäin tärkeää MERS-CoV:lle altistuneiden tai tartunnan saaneiden potilaiden hoidossa ja mahdollisten MERS-epidemioiden hallinnassa.

**Tulos**

MERS-CoV-infektion epätyypilliset esiintymismuodot immuunipuutteisilla isännillä.

**Esimerkki 1.2922**

Mythimna separata on merkittävä maatalouden tuholainen, jolla on kausiluonteinen vaellusominaisuus Kiinassa. Vaelluskäyttäytymisen muodostuminen ja säätelymekanismi on johtanut lukuisiin perustutkimuksiin, joihin on kuulunut geeniekspression kvantitatiivisia tutkimuksia tässä lajissa. Sopivan vertailugeenin käyttäminen on kriittistä RT-qPCR-datan normalisoinnissa. M. separatan vertailugeenejä koskeva kattava tutkimus puuttuu. Tässä asiakirjassa kymmenen kandidaattisen referenssigeenin ilmentymisstabiliteettia arvioitiin M. separatassa erilaisissa bioottisissa ja abioottisissa olosuhteissa käyttämällä neljää eri ohjelmistoa geNorm, NormFinder, BestKeeper ja vertailevaa ΔCT-menetelmää. RefFinder ehdotti näiden geenien kattavaa stabiilisuusluokitusta. PKG:tä kohdegeeninä käytettiin referenssigeenien määrän perustelemiseksi neljässä toukkakudoksessa ja kahdessa fotoperiodikäsittelyssä. Tulokset osoittavat, että kolme ensimmäistä stabiilimpaa geeniä olivat seuraavat: EF, CypA ja -TUB kehitysvaiheissa; EF, CypA ja RPL12 toukkakudoksissa; EF, TBP ja -TUB aikuiskudoksissa. RPL12, -TUB ja EF tiheyksien osalta; EF, RPL12 ja GAPDH fotoperiodikäsittelyjen osalta; -TUB, EF ja ATPaasi lämpötilakäsittelyjen osalta. Vakaat vertailugeenien yhdistelmät voivat vähentää normalisoinnin harhaa. Tämä työ tarjoaa ensimmäistä kertaa kattavan luettelon sopivista vertailugeeneistä ja helpottaa tulevia tutkimuksia M. separatan geenien toiminnasta.

**Tulos**

Vertailugeenien tunnistaminen ja validointi RT-qPCR:n normalisointia varten Mythimna separatassa (Lepidoptera: Noctuidae).

**Esimerkki 1.2923**

Objektiin perustuva kolmitoiminen objektikäsite Attribuuttiin perustuva kolmitoiminen attribuuttikäsite Erotettavuusattribuuttijoukko a b s t r a k t Kolmitoiminen käsiteanalyysi on uusi ehdotettu muodollisen käsiteanalyysin alue, josta voidaan saada sekä sisällyttämispäätös että poissulkemispäätös. Yleisesti ottaen, kun otetaan huomioon konteksti, jotkin attribuutit eivät välttämättä ole olennaisia kolmitiekäsiteanalyysissä, kuten kolmitiekäsiteverkon muodostamisessa. Niinpä tässä asiakirjassa tutkitaan kolmitahoisten käsiteverkkojen attribuuttien vähennyksiä, jotta tiedot olisivat helposti ymmärrettävissä. Ensinnäkin ehdotetaan neljänlaisia attribuuttien vähennyksiä, jotka perustuvat erilaisiin kriteereihin, jotka on luotu objekti-indusoidusta kolmitiekäsitteestä (OEconcept). Nämä neljä pelkistystä ilmentävät yhdessä muodollisen asiayhteyden eri ominaisuuksia, ja niitä voidaan käyttää eri tilanteissa. Toiseksi keskustellaan niiden suhteista, mukaan lukien niiden eduista ja haitoista sekä johdonmukaisten joukkojen ja ytimien välisistä suhteista. Kolmanneksi esitämme attribuutti-indusoidun kolmisuuntaisen käsitteen (AE-käsite) perusteella myös neljä attribuutti-indusoitua kolmisuuntaista attribuuttireduktiota ja keskustelemme niiden suhteista. Lopuksi esitellään lähestymistavat näiden attribuuttien reduktioiden laskemiseen, ja saadut tulokset osoitetaan ja todennetaan empiirisen tapauksen avulla. Tässä artikkelissa tutkimme järjestelmällisesti kolmitiekäsiteverkkojen attribuuttipelkistyksiä, mikä rikastuttaa muodollisen käsiteanalyysin tutkimusta.

**Tulos**

Tietopohjaiset järjestelmät Kolmitahoisten käsiteverkkojen attribuuttireduktiot.

**Esimerkki 1.2924**

Tausta Hengitystiepatogeenien, kuten Pseudomonas aeruginosa -bakteerin, tarttuminen ihmisestä toiseen on haaste monille kystisen fibroosin (CF) keskuksille. Elinkelpoinen P aeruginosa on yskimisen aikana syntyvissä aerosoleissa, mikä lisää ilmateitse tapahtuvan tartunnan mahdollisuutta. Menetelmät Mittasimme elinkykyisen P aeruginosan yskäaerosoleista tarkoitusta varten kehitetyllä laitteistolla 1, 2 ja 4 metrin etäisyydeltä tutkittavasta (etäisyys) ja sen jälkeen, kun aerosolien oli annettu vanheta 5, 15 ja 45 minuuttia hitaasti pyörivässä rummussa painovoiman aiheuttaman laskeutumisen ja inertiaalisen pakkautumisen minimoimiseksi (kesto). Aerosolihiukkaset kerättiin ja mitoitettiin Anderson Impactor -laitteella ja kasvatettiin tavanomaista mikrobiologiaa käyttäen. Myös ysköstä viljeltiin ja keuhkojen toiminta ja hengityslihasten voima mitattiin. Tulokset Tutkimukseen osallistui 19 CF-potilasta, joiden keski-ikä oli 25,8 (SD 9,2) vuotta ja joilla oli krooninen P aeruginosa-infektio, ja 10 tervettä kontrollia, joiden ikä oli 26,5 (8,7) vuotta. Kaikkien CF-potilaiden yskäaerosoleissa havaittiin elinkelpoisia P aeruginosa -bakteereja, mutta ei kontrolliryhmän aerosoleissa; 17/18:ssa (94 %) P aeruginosa -bakteeri kulki 4 metrin matkan ja säilyi 45 minuuttia 14/18:ssa (78 %) CF-ryhmästä. P aeruginosa-aerosolien pesäkemäärissä havaittiin huomattavaa koehenkilöiden välistä heterogeenisuutta, ja ne korreloivat voimakkaasti (r=0,73-0,90) ysköksen bakteerikuormituksen kanssa. Elinkelpoisen P aeruginosa -bakteerin hajoamisen mallintaminen klinikkahuoneessa osoitti, että suositellulla ilmanvaihtonopeudella (kaksi ilmanvaihtoa tunnissa) tarvittiin lähes 50 minuuttia 90 prosentin poistumiseen sen jälkeen, kun tartunnan saanut potilas oli poistunut huoneesta. Johtopäätökset Yskäaerosolien elinkykyinen P aeruginosa leviää kauemmaksi ja säilyy kauemmin kuin aiemmin on havaittu, mikä antaa lisätodisteita ilmateitse tapahtuvasta tartunnasta CF-potilaiden välillä.

**Tulos**

Pseudomonas aeruginosa -bakteerin elinkelpoisuus kystistä fibroosia sairastavien henkilöiden yskäaerosoleissa.

**Esimerkki 1.2925**

Hengitystieinfektiovirus (Respiratory Syncytial Virus, RSV) on imeväisten ja pienten lasten keuhkoputkentulehduksen ja virusperäisen keuhkokuumeen yleisin aiheuttaja maailmanlaajuisesti. Lähi-idässä ja arabimaissa RSV:hen liittyvien sairaalahoitojen taakkaa ei tunneta hyvin. Pyrimme selvittämään pienten lasten RSV:n aiheuttamien sairaalahoitojen taakkaa ja kliinisiä/epidemiologisia ominaisuuksia Ammanissa, Jordaniassa. Tutkimme vakavuuden riskitekijöitä, mukaan lukien D-vitamiinitasot. Menetelmät: Suoritimme virusseurantaa, johon sisältyi kliinisiä ja demografisia tietoja alle 2-vuotiaista lapsista, jotka otettiin sisään hengitystieoireiden ja/tai kuumeen vuoksi Al-Bashirin hallituksen sairaalaan 16. maaliskuuta 2010-31. maaliskuuta 2013. Nenä- ja kurkkupyyhkäisynäytteet otettiin ja laitettiin lyysipuskuriin ja pakastettiin -80 °C:ssa, kunnes ne testattiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä 11 hengitystieviruksen varalta. Veri- tai seeruminäytteet 25hydroksivitamiini D:n [25(OH)D] pitoisuuksia varten otettiin ja lähetettiin keskuslaboratorioon massaspektrometriaa varten. Tulokset: Tutkimukseen osallistuneista 3168 lapsesta yli 80 prosenttia testattiin positiivisesti jollekin virukselle, ja RSV oli yleisin havaittu virus (44 prosenttia). RSV:n aiheuttama sairaalahoito oli suurinta alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla, ja vuotuinen vaihteluväli oli 21,1-25,9/1000, kun se oli 6,0-8,0 6-11 kuukauden ikäisillä ja 1,6-2,5 12-23 kuukauden ikäisillä. RSV-positiiviset lapset olivat RSV-negatiivisiin verrattuna todennäköisemmin aiemmin terveitä ilman perussairauksia, syntyivät harvemmin ennenaikaisesti, käyttivät useammin lisähappea ja heidän D-vitamiinitasojensa mediaani oli alhaisempi. RSV-positiivisten lasten hapen käytön riskitekijöihin kuuluivat taustalla olevat sairaudet, imetyksen puute, nuorempi ikä ja korkeampi viruskuorma. Päätelmät: RSV on merkittävä sairauden aiheuttaja sairaalahoitoon joutuneilla jordanialaislapsilla, ja siihen liittyy muita hengitystieviruksia vakavampi sairaus. Lähi-idän RSV-tautia sairastavat lapset hyötyisivät tulevista RSV-rokotteista ja viruslääkehoidosta.

**Tulos**

Hengitystieinfektion luonnollinen kulku ja epidemiologia Lähi-idässä: alle kaksivuotiaiden lasten sairaalaseuranta Jordaniassa.

**Esimerkki 1.2926**

Mekongin altaan tautien seurantaverkosto (MBDS) perustettiin virallisesti vuonna 2001 yhteisymmärryspöytäkirjalla, jonka allekirjoittivat kuusi Suur-Mekongin osa-alueen maiden terveysministeriä: Kambodža, Kiina (Yunnan ja Guangxi), Laos, Myanmar, Thaimaa ja Vietnam. Verkoston päätavoitteet ovat: i) parantaa rajat ylittävien tartuntatautiepidemioiden tutkintaa ja torjuntaa jakamalla seurantatietoja ja parhaita käytäntöjä tautien tunnistamisessa ja raportoinnissa sekä reagoimalla yhdessä tautiepidemioihin; ii) kehittää epidemiologisen seurannan asiantuntemusta maiden välillä; ja iii) parantaa maiden välistä viestintää. MBDS-ohjelma koostuu korkeista terveysviranomaisista, epidemiologeista, terveydenhuollon ammattilaisista ja muista ammattilaisista, ja se on kasvanut ja kypsynyt vuosien mittaan keskinäiseen luottamukseen perustuvaksi kokonaisuudeksi, jota voidaan ylläpitää tulevaisuudessakin. Muut alueet ovat alkaneet jäljitellä verkoston uraauurtavaa työtä. Tässä asiakirjassa kuvaamme MBDS:n kehitystä, sen nykyistä toimintatapaa ja joitakin sen saavutuksia. Esittelemme keskeiset haasteet, joita verkosto on kohdannut, ja opit, joita sen jäsenet ovat saaneet siitä, miten voidaan kehittää riittävä luottamus, jotta terveydenhuollon ja muiden alojen ammattilaiset voivat varoittaa toisiaan valtioiden rajat ylittävistä tautiuhkista ja siten torjua näitä uhkia tehokkaammin.

**Tulos**

Mekongin altaan tautien seuranta (MBDS): luottamukseen perustuva verkosto

**Esimerkki 1.2927**

Tässä tutkimuksessa onnistuttiin pelastamaan patogeeninen lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen (IBV) QX-tyyppinen kanta YN rokotevirukseen perustuvalla käänteisellä geenitekniikalla. Kymmenen fragmenttia, jotka kattavat koko IBV:n genomin, monistettiin ja kloonattiin roktioviruksen genomiin homologisella rekombinaatiolla. Täyspitkä genominen cDNA transkriboitiin in vitro, ja sen transkriptio transfektoitiin BHK-21/N-soluihin, jotka pystyivät ilmentämään vakaasti IBV:n N-proteiinia. Transfektion jälkeen 48 tunnin kuluttua elatusaine kerättiin talteen ja inokuloitiin 10 päivän ikäisiin spesifisistä patogeeneistä vapaisiin alkiomuniin pelastetun viruksen replikoimiseksi. Tämä strategia valittiin pelastamismenettelyn helpottamiseksi ja sen varmistamiseksi, että rekombinantti rYN-virus ei vaadi soluviljelyn mukauttamista. Vain yhden in ovo -passagoimisen jälkeen rekombinantti YN-virus (rYN) saatiin onnistuneesti talteen, ja sen genomissa vahvistettiin olevan käyttöön otettu hiljainen markkerimutaatio. RYN:n biologiset ominaisuudet, kuten EID 50 , TCID 50 , replikaatio in ovo ja replikaatiokinetiikka in vitro, testattiin, ja ne kaikki olivat samanlaisia kuin sen emokannalla YN. Tuloksemme osoittavat, että erittäin patogeenisen QX-tyypin IBV:n rakentaminen onnistuu muunnetulla pelastusmenetelmällä, mikä mahdollistaa IBV:n kenttäkantojen molekyylibiologian ja patogeenisuuden tulevat tutkimukset.

**Tulos**

QX-tyypin tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen käänteisen geneettisen järjestelmän onnistunut perustaminen ja pelastusmenettelyn tekninen parantaminen.

**Esimerkki 1.2928**

Viruksen kaltaiset hiukkaset (VLP:t) muodostuvat monien virusten kuori- ja/tai kapsidiproteiinien itsekokoonpanosta. Monissa tapauksissa tällaisilla VLP:illä on samanlaiset rakenteelliset ominaisuudet ja antigeenisyys kuin emoviruksella, ja jotkin niistä ovat jo osoittautuneet menestyksekkäiksi rokotteiksi samankaltaista virusinfektiota vastaan. Joidenkin VLP:iden rakenneosat ovat myös osoittautuneet soveltuviksi vieraiden antigeenisekvenssien lisäämiseen tai fuusioimiseen, mikä mahdollistaa sellaisten kimeeristen VLP:iden tuottamisen, joiden pinnalla on vieras antigeeni. Muita VLP:itä on käytetty vieraiden antigeenien, myös muiden kuin proteiiniantigeenien, kantajina kemiallisen konjugoinnin avulla. Tässä katsauksessa esitetään joitakin etuja, haittoja ja teknisiä näkökohtia, jotka liittyvät erilaisten VLP-järjestelmien käyttöön rokotteiden kehittämisessä.

**Tulos**

Viruksen kaltaiset hiukkaset: passi immuunijärjestelmän tunnistamiseen

**Esimerkki 1.2929**

Yhdysvaltain ympäristönsuojeluviraston tehtävänä on suojella ihmisten terveyttä ja ympäristöä, joten virasto pyrkii tutkimaan ekosysteemien rakennetta ja toimintaa ja parantamaan ymmärrystä prosesseista, jotka edistävät maan ekosysteemien kestävää terveyttä ja ihmisväestön hyvinvointia. Muutokset biologisessa monimuotoisuudessa voivat vaikuttaa merkittävästi ekosysteemien kykyyn tuottaa puhdasta vettä, energiaa, ruokaa, virkistystä ja muita ihmisen hyvinvointia edistäviä palveluja. Lisäksi muutokset biologisessa monimuotoisuudessa voivat vaikuttaa tartuntatautien, erityisesti malarian ja Lymen borrelioosin kaltaisten tartuntatautien, tarttumiseen ihmisiin. Ympäristönsuojeluviraston uudella aloitteella tuetaan monitieteistä tutkimusta, jonka tarkoituksena on luonnehtia mekanismeja, jotka yhdistävät biologisen monimuotoisuuden ja ihmisten terveyden, ja käyttää tätä tietoa integroivien välineiden ja lähestymistapojen kehittämiseen näiden suhteiden kvantifioimiseksi ja ennustamiseksi. Näitä yhteyksiä koskevalla tutkimuksella voi olla merkittävä vaikutus näkemykseemme biologisesta monimuotoisuudesta ja siihen, miten hallinnoimme resursseja ihmisten ja ekosysteemien terveyden suojelemiseksi.

**Tulos**

Ympäristönsuojeluvirasto

**Esimerkki 1.2930**

Cryptococcus gattii on patogeeninen ympäristöhiivasieni, jonka katsotaan leviävän eri puolilla maailmaa, myös Välimeren alueella. Tartunnalle altistuminen saattaa olla todennäköisempää eläimillä kuin ihmisillä, koska ne ovat läheisemmässä yhteydessä hiivan luonnolliseen elinympäristöön, kasvillisuuteen ja maaperään. Näin ollen eläimet ja erityisesti lemmikkieläimet voivat toimia indikaattoreina tämän hiivan esiintymisestä tietyllä alueella. Kotieläiminä pidetyistä freteistä (Mustela putorius furo) on tullut yleisiä lemmikkejä viimeisten 10-20 vuoden aikana. Niiden luontainen käyttäytyminen nuuskimalla ja menemällä ahtaisiin tiloihin tekee niistä alttiita joutumaan kosketuksiin mätänevän orgaanisen aineksen ja maaperän kanssa, jotka ovat Cryptococcus-lajien kasvualustoja. Tässä tutkimuksessa kuvataan kaksi frettien kryptokokkoositapausta Iberian niemimaalla ja Baleaareilla ja dokumentoidaan frettien kryptokokkoosin yhteys samoissa paikoissa esiintyviin ympäristön isolaatteihin. Tässä tutkimuksessa korostamme, kuinka tärkeää on, että hiivan riittävä tunnistaminen ja ympäristötutkimus johtaa kryptokokkoosin epidemiologian parempaan ymmärtämiseen, ja ehdotamme, että fretit voivat toimia tämän sienitaudin vartijoina.

**Tulos**

Fretit patogeenisten Cryptococcus-lajien esiintymisen vartijoina Välimeren ympäristössä

**Esimerkki 1.2931**

Vuonna 2009 toteutettiin vuoden mittainen aktiivinen influenssa A -virusten seurantaohjelma lintulajien keskuudessa Bangkokissa, Thaimaassa sijaitsevilla elävien lintujen markkinoilla (LBM). Kerätyistä 970 näytteestä eristettiin terveistä myskisorsista influenssa A -viruksen alatyypit H4N6 (n = 2) ja H4N9 (n = 1). Kaikki kolme virusta karakterisoitiin koko genomin sekvensoinnilla, jonka jälkeen tehtiin fylogeneettinen analyysi ja geneettinen vertailu. Kaikkien kahdeksan viruksen geenin fylogeneettinen analyysi osoitti, että virukset ryhmittyivät influenssa A -virusten euraasialaiseen sukulinjaan. Geneettinen analyysi osoitti, että H4N6- ja H4N9-viruksilla on matalapatogeenisen lintuinfluenssan ominaisuuksia. HA:n pilkkoutumiskohta ja reseptorin sitoutumiskohdat olivat konservoituneita ja muistuttivat LPAI-viruksia. Tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa raportoidaan H4N6- ja H4N9-virusten eristämisestä Thaimaan LBM:ssä elävistä linnuista, ja se osoittaa LBM:ssä kiertävien virusten geneettisen monimuotoisuuden. Lisäksi havaittiin H4N6- ja H4N9-virusten samanaikainen tartunta samassa myskisorsassa.

**Tulos**

Lintuinfluenssan H4N6- ja H4N9-alatyypin geneettinen karakterisointi elävien lintujen markkinoilta Thaimaassa.

**Esimerkki 1.2932**

Tässä asiakirjassa ehdotamme kaksivaiheista menettelyä (jossa yhdistetään diskreetit graafit ja wavelets) todellisen epidemian kasvun määrittämiseksi. Ensimmäisessä vaiheessa kehitettiin graafiteoriaan perustuva lähestymistapa saatavilla olevien osittaisten tietojen päivittämiseksi, ja toisessa vaiheessa käytimme näitä osittaisia tietoja luodaksemme uskottavia täydellisiä tietoja wavelettien avulla. Olemme antaneet kaksi numeerista esimerkkiä. Tämä menettely on uudenlainen ja toteuttamiskelpoinen ja mukautettavissa koneoppimisen mallinnuskehykseen. (P. Polyakov), arrao@augusta.edu (A.S.R.S.S. Rao). 1 Lueteltujen kirjoittajien järjestys perustuu sukunimien aakkosjärjestykseen. Tässä μ (infektioon liittyvä kuolleisuusaste), ν (immunisaatiokerroin = m / n ), λ (infektiivisyyskerroin = n / μ) ja m = ν/μ ovat kaikki

**Tulos**

Todellisen epidemian kasvun rakentaminen harmonisen analyysin avulla

**Esimerkki 1.2933**

Tartunnan siirtyminen isäntien välillä on kriittinen osa viruksen elinkaarta. Viimeaikaisissa virusten siirtymistä koskevissa tutkimuksissa on käytetty genomisekvenssitietoja arvioitaessa isäntien välillä siirtyvien hiukkasten määrää ja valinnan merkitystä siirtymisprosessin aikana. Siirtotapahtumia kuvaavien sekvenssitietojen tulkinta on kuitenkin haastava tehtävä. Esittelemme tässä uudenlaisen ja kattavan, influenssavirusta varten suunnitellun, mutta myös muihin viruslajeihin mukautettavan kehyksen, jonka avulla voidaan käyttää lyhyen lukusekvenssin tietoja virusten siirtymistapahtumien ymmärtämiseksi. Lähestymistapamme ratkaisee useita puutteita, joita aiemmat tähän tarkoitukseen tarkoitetut menetelmät ovat sisältäneet; esimerkiksi tarkastelemme siirtymistä tapahtumana, johon liittyy kokonaisia viruksia, ei niinkään riippumattomien alleelien joukkoja. Osoitamme, miten siirtymisen aikana tapahtuva valinta ja kohinainen sekvenssidata voivat kumpikin vaikuttaa populaation pullonkaulaa koskeviin naiiveihin päätelmiin, ja otamme nämä huomioon kehyksessämme, jotta päätelmä olisi oikea. Tunnistamme olosuhteet, joissa valintaa viruksen lisääntyneeseen siirtymiseen voidaan tai ei voida tunnistaa datan perusteella. Sovellamme menetelmäämme kokeellisiin aineistoihin, joissa siirtyminen tapahtuu voimakkaan valinnan läsnä ollessa, ja osoitamme, että kehyksemme antaa aiempia lähestymistapoja kvantitatiivisemman käsityksen siirtymistapahtumista, sillä se johtaa pullonkaulan tavalla, joka ottaa huomioon valinnan sekä isännän sisäisen virulenssin että viruksen luontaisen tarttuvuuden osalta. Työmme tarjoaa uusia mahdollisuuksia tutkia influenssan ja laajemmin myös muiden tartuntatautien siirtymisprosesseja.

**Tulos**

Uudet puitteet siirtoparametrien päättelyyn virussekvenssitiedoista

**Esimerkki 1.2934**

C-hepatiittia sairastaa noin 3 prosenttia maailman väestöstä, mutta sen nykyiset hoitovaihtoehdot rajoittuvat interferoni-ribaviriini-hoitoihin, joilla saavutetaan 50-70 prosentin parannusaste C-hepatiittiviruksen (HCV) genotyypistä riippuen. HCV-spesifisten yhdisteiden laajamittaisen seulonnan lisäksi jotkin vakiintuneet lääkeaineet ovat viime aikoina osoittaneet HCV:n vastaista vaikutusta HCV-replikonisoluissa. Yksi näistä lääkkeistä on arbidoli (ARB), Venäjällä valmistettu laajakirjoinen viruslääke, jonka olemme aiemmin osoittaneet estävän akuuttia ja kroonista HCV-infektiota. Tässä osoitamme, että ARB estää genotyyppien 1a, 1b ja 2a HCV-pseudopartikkelien soluun pääsyn annosriippuvaisesti. ARB:llä havaittiin myös annosriippuvainen HCV-kalvofuusion esto, joka määritettiin käyttämällä HCV-pseudopartikkeleita (HCVpp) ja fluoresoivia liposomeja. ARB:n havaittiin estävän HCVpp-fuusion tehokkaammin genotyypissä 1a kuin genotyypeissä 1b ja 2a. In vitro -biokemialliset tutkimukset osoittivat ARB:n assosioituvan kalvojen kaltaisiin ympäristöihin, kuten detergentteihin, ja lipidikalvoihin. Tämä assosiaatio oli erityisen selvä happamassa pH:ssa, joka on optimaalinen HCV-välitteiselle fuusiolle. Tuloksemme viittaavat siihen, että ARB:n affiniteetti lipidikalvoihin voisi selittää sen HCV:n vastaisen vaikutuksen yhdessä eri genotyyppien HCV:n glykoproteiinien avainmotiivien kanssa tapahtuvan vuorovaikutuksen eritasoisen tason kanssa. Hepatiitti C -virus (HCV) tarttuu arviolta 3 prosenttiin eli 170 miljoonaan maailman väestöstä, ja C-hepatiitti on nykyisin yleisin maksansiirtojen indikaatio. Nykyiset hoitovaihtoehdot rajoittuvat pegyloidun rekombinanttisen interferoni alfan (IFN-α) ja ribaviriinin yhdistelmään. Viruksen häviäminen onnistuu kuitenkin vaihtelevasti genotyypistä riippuen, ja genotyypin 1 infektoituneilla potilailla virus häviää vain 50 prosentilla. Tämä on selvästi ongelma Pohjois-Amerikassa, Euroopassa ja Japanissa, joissa genotyyppi 1 on yleisin genotyyppi. HCV † Tätä työtä on tukenut ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hepatites virales) E.I.P:lle.

**Tulos**

Biokemiallinen mekanismi, jolla laajakirjoinen viruslääke arbidoli estää C-hepatiittiviruksen † NIH Public Access Author Manuscript (Käsikirjoitus)

**Esimerkki 1.2935**

Zikaviruksesta (ZIKV) on tullut maailmanlaajuinen kansanterveydellinen hätätilanne, koska sen levinneisyysalue laajenee nopeasti ja se voi aiheuttaa vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, kuten mikrokefaliaa. ZIKV-infektiota vastaan ei kuitenkaan ole olemassa FDA:n hyväksymiä hoitoja tai rokotteita. Viruksen sisäänpääsyn estäjiä seulomalla havaitsimme, että klorokiini (CQ), yleisesti käytetty malarialääke ja FDA:n hyväksymä lääke, jota on käytetty uudelleen myös muita patogeenejä vastaan, voisi merkittävästi estää ZIKV-infektiota in vitro estämällä viruksen internalisaation. Osoitimme myös, että CQ heikentää ZIKV:hen liittyvää sairastuvuutta ja kuolleisuutta hiirillä. Lopuksi osoitimme, että CQ suojaa hiirten sikiöitä ZIKV-infektion aiheuttamalta mikrokefalialta. Menetelmämme, jossa keskitymme aiemmin tunnistettuihin viruslääkkeisiin ZIKV:n tehon seulonnassa, osoittautui nopeaksi ja tehokkaaksi keinoksi löytää uusia ZIKV-lääkkeitä. Valitsemalla lääkeaineita, jotka FDA on aiemmin hyväksynyt, kuten CQ, parannetaan myös todennäköisyyttä, että ne pääsevät nopeammin kliinisen testauksen vaiheisiin ja yleisön käyttöön.

**Tulos**

Klorokiini, FDA:n hyväksymä lääke, ehkäisee zikaviruksen aiheuttamaa infektiota ja siihen liittyvää synnynnäistä mikrokefaliaa hiirillä - NC-ND-ND-lisenssi (http:// creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.2936**

C-hepatiittivirus (HCV) on veren välityksellä tarttuva taudinaiheuttaja, joka aiheuttaa akuuttia ja kroonista hepatiittia. Huomattava osa kroonisesti HCV-tartunnan saaneista sairastuu kirroosiin ja/tai maksasyöpään. Krooniseen HCV-infektioon liittyvien hepatosyyttivaurioiden patofysiologisia mekanismeja ei vielä täysin tunneta, mikä johtuu pääasiassa siitä, että ei ole olemassa in vitro -järjestelmää, joka pystyisi jäljittelemään infektion vaiheita in vivo. Useissa tutkimuksissa korostetaan, että HCV-viruksen replikaatio on riippuvainen redox-herkistä solureiteistä; lisäksi tiedetään, että virus itsessään aiheuttaa muutoksia solun redox-tilassa. HCV:n replikaation ja oksidatiivisen stressin välistä tarkkaa vuorovaikutusta ei kuitenkaan ole selvitetty. Erityisesti pelkistyneen glutationin (GSH) rooli HCV:n replikaatiossa ja infektiossa on edelleen epäselvä. Perustimme in vitro -järjestelmän, joka perustui Huh7.5-solulinjan matalaan m.o.i.-arvoon HCV-infektiokloonin (J6/JFH1) kanssa ja joka toisti HCV-infektion akuutin ja pysyvän vaiheen aina 76 vuorokauden viljelyyn asti. Osoitimme, että HCV-infektion akuutille vaiheelle on ominaista reaktiivisten happilajien (ROS) kohonnut taso, joka liittyy osittain NADPH-oksidaasin transkriptien ja aktiivisuuden lisääntymiseen ja GSH:n ehtymiseen, johon liittyy korkea viruksen replikaationopeus ja apoptoottinen solukuolema. Krooniselle vaiheelle on sitä vastoin ominaista, että pelkistynyt ympäristö palautuu, koska ROS-tuotanto vähenee ja GSH-pitoisuus lisääntyy infektoituneissa soluissa, mikä saattaa edistää viruksen pysyvyyttä. Jatkuvasti infektoituneiden viljelmien käsittely prooksidantti auranofiinilla lisäsi viruksen RNA-titteriä, mikä viittaa siihen, että prooksidanttinen tila voisi edistää HCV-viruksen replikaation uudelleenaktivoitumista, mikä puolestaan aiheuttaa soluvaurioita ja -kuolemia. Tuloksemme viittaavat siihen, että viruksen replikaatiolle ja/tai pysyvyydelle välttämättömien redox-herkkien isäntäsolujen reittien kohdentaminen voi olla lupaava vaihtoehto HCV-infektion torjumiseksi.

**Tulos**

HCV:n aiheuttaman oksidatiivisen stressin torjunta johtaa kroonisen infektion syntymiseen maksasoluviljelmissä.

**Esimerkki 1.2937**

Karjankasvatus on yksi Brasilian tärkeimmistä maatalousaloista, ja se edistää voimakkaasti maan taloutta. Vuosittain kasvatetaan noin 44,6 miljoonaa vasikkaa, minkä vuoksi näiden eläinten optimaalinen hoito on erittäin tärkeää. Useat taudit voivat vaikuttaa naudan tuotantoketjun alkuvaiheisiin, ja naudan hengitystieoireyhtymävirus (bovine respiratory syncytial virus, BRSV) on yksi tärkeimmistä taudinaiheuttajista. Tässä tutkimuksessa pyrittiin kuvaamaan BRSV-infektion epidemiologiaa São Paulon osavaltiossa Brasiliassa sijaitsevissa lypsykarjakarjoissa serologisten ja riskitekijäanalyysien avulla. Tätä varten kerättiin 1243 verinäytettä eläimistä 26 tilalta ja tehtiin kyselylomake BRSV:n esiintymisen mahdollisista riskitekijöistä. Saadut veriseerumit analysoitiin käyttämällä viruksen neutralisointitestiä (VNT). Tulokset: VNT-tulokset osoittivat, että BRSV:n esiintyvyys lypsykarjakarjassa oli korkea, ja se oli 79,5 prosenttia seropositiivisia. BRSV:n seroprevalenssi tutkituilla tiloilla vaihteli 40-100 prosenttiin. Riskitekijöiden analyysi osoitti, että ikäryhmän ja naudan herpesvirus 1:n (BoHV-1) ja naudan virusripulivirus 1:n (BVDV-1) samanaikaisen tartunnan esiintymisen pitäisi liittyä korkeampaan BRSV:n esiintyvyyteen, kun taas luonnollista imettämistä pidettiin suojaavana tekijänä. Tutkimus osoitti, että yli 1-vuotiaat täysikasvuiset eläimet ovat tärkeä riskitekijä BRSV:n korkealle seroprevalenssille karjoissa. BoHV-1:n ja BVDV-1:n yhteydessä esiintyvän BRSV:n korkea esiintyvyys viittaa siihen, että bioturvallisuustoimenpiteitä olisi sovellettava viruksen leviämisen vähentämiseksi. Lisäksi luonnollinen imettäminen voi olla tärkeä keino suojella vasikoita korkealta BRSV:n seroprevalenssilta.

**Tulos**

Naudan hengitystieoireyhtymäviruksen seroprevalenssi ja riskitekijät rokottamattomissa lypsykarjakarjoissa Brasiliassa.

**Esimerkki 1.2938**

Taustaa: Kotisairaanhoidon hätätilanteiden hallintasuunnitelmat ovat välttämättömiä, ja niissä on käsiteltävä infektioiden ehkäisyyn liittyviä kysymyksiä. Kotisairaanhoidon suunnitteluasiakirjoja on vähän, ja monissa niistä, joita on laadittu, ei käsitellä infektioiden ehkäisyyn liittyviä kysymyksiä, ne on yhdistetty muihin kuin infektioiden ehkäisyyn liittyviin kysymyksiin tai ne ovat sairaus-/tapahtumakohtaisia. Tarvitaan kaiken kattava kotisairaanhoidon infektioiden ehkäisyn hätäsuunnittelun suunnitteluopas. Menetelmät: Kirjallisuuskatsaus ja Internet-haku tehtiin kesällä 2010, ja tiedot poimittiin asiaankuuluvista lähteistä. Laadittiin taulukko, jossa hahmotettiin infektioiden ehkäisyyn liittyvät kotisairaanhoidon hätätilanteiden hallintasuunnitelman osatekijät. Tulokset: Tutkituista lähteistä 41 katsottiin merkitykselliseksi. Kymmenen osa-aluetta tunnistettiin: (1) suunnitelman laatiminen, (2) laitoksen valmiuden arviointi, (3) infektioiden ehkäisyä koskevat toimintaperiaatteet ja menettelyt, (4) työterveyshuoltoa koskevat toimintaperiaatteet ja menettelyt, (5) valvonnan ja triage-toiminnan toteuttaminen, (6) vaaratilanteiden raportointi, viestintäsuunnitelma ja tiedonhallinta, (7) ylimenokapasiteettikysymysten ratkaiseminen, (8) infektioiden torjunta ja/tai rokotteet, (9) infektioiden ehkäisyyn liittyvän koulutuksen antaminen ja (10) vesi- ja jätehuoltoon liittyvien kysymysten hallinta. Johtopäätökset: Kotisairaaloiden katastrofisuunnittelijoiden tai -johtajien tulisi käyttää tätä artikkelia arviointivälineenä arvioidessaan virastonsa hätätilanteiden hallintasuunnitelmaa ja kehittäessään toimintatapoja ja menettelyjä, jotka vähentävät infektioiden leviämisriskiä joukkotapahtuman aikana. Kotisairaanhoidon hätätilanteiden hallintasuunnitelma on olennainen osa kotisairaalan valmiutta joukkotapaturmatilanteisiin. Suunnitelmassa on käsiteltävä kaikkia mahdollisia vaaratekijöitä, mukaan lukien biologiset uhat, kuten bioterrorismi, uudet tartuntatautiepidemiat ja pandemiat. Kotisairaanhoidon katastrofivalmiutta tarkastelevissa tutkimuksissa on todettu, että suurimmalla osalla kotisairaanhoitolaitoksista on kirjallinen katastrofisuunnitelma, joka kattaa luonnonkatastrofit 1-3 ; tutkimuksissa, joissa on arvioitu biologisia tapahtumia koskevan suunnitelman olemassaoloa, on kuitenkin raportoitu joko ristiriitaisia tuloksia tai ne ovat heijastelleet kotisairaanhoidon varautumisen uutta kehitystä. 4 Esimerkiksi vuonna 2008 tehdyssä tutkimuksessa

**Tulos**

Kotisairaanhoidon hätätilanteiden hallintasuunnitelmien infektioiden ehkäisyyn liittyvien osien arviointi.

**Esimerkki 1.2939**

Vaikka tuhkarokko voidaan ehkäistä rokotuksilla, se aiheuttaa edelleen tuhansia kuolemantapauksia pienten lasten keskuudessa maailmanlaajuisesti. Uusien viruslääkkeiden keksiminen on hyvä keino hallita uusia tautipesäkkeitä, jotka aiheuttavat tällaisia kuolemantapauksia. Tässä tutkimuksessa testasimme viidestä Meksikossa kerätystä ja viljellystä merilevästä peräisin olevien polyfenolipitoisien uutteiden (PP) antiviraalista aktiivisuutta tuhkarokkovirusta (MeV) vastaan. Sytotoksisuusvaikutuksen määrittämiseksi tehtiin MTT-määritys, ja viruslääkkeiden aktiivisuus mitattiin synsytia-reduktiomäärityksellä ja vahvistettiin qPCR:llä. Ecklonia arborea (entinen Eisenia arborea, Phaeophyceae) ja Solieria filiformis (Rhodophyta) -kasvintuhoojista saadut PP:t osoittivat korkeinta selektiivisyysindeksiä (SI), >3750 ja >576,9. Molemmat PP-uutteet valittiin myöhempiin kokeisiin niiden korkean tehokkuuden ja alhaisen sytotoksisuuden vuoksi ribaviriiniin verrattuna (SI 11,57). PP:n ja sulfaattisten polysakkaridien (SP) ja ribaviriinin yhdistelmävaikutus laskettiin Compusyn-ohjelmiston avulla. Synergististä aktiivisuutta havaittiin yhdistämällä molemmat PP:t pieniin pitoisuuksiin Solieria filiformis SP:tä (0,01 µg/ml). Parhaiden yhdistelmien antiviraalinen aktiivisuus vahvistettiin qPCR:llä. Viruksentorjuntamääritys, lisäysajankohta ja viruksen tunkeutumisen arvioinnit osoittivat, että PP:t toimivat pääasiassa inaktivoimalla viruspartikkelin. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen raportti merilevien polyfenolirikkaiden uutteiden viruksentorjuntavaikutuksesta.

**Tulos**

Merilevien polyfenolipitoisilla uutteilla on viruksentorjunta- ja synergistinen vaikutus tuhkarokkovirusta vastaan.

**Esimerkki 1.2940**

Lentivirusvektoreiden menestys kuolemaan johtavien geneettisten ja hankittujen sairauksien parantamisessa on avannut uuden aikakauden ihmisen geeniterapiassa. Tämän terapeuttisen lähestymistavan tehokkuudessa ja turvallisuudessa on kuitenkin havaittu vaihtelua ihmispotilailla. Näin ollen lentivirusvektoripohjainen geeniterapia rajoittuu parantumattomiin ihmissairauksiin, eikä haittavaikutusten ja heikon tehon taustalla olevia syitä juurikaan tunneta. Arvioidaksemme isännän geneettisen vaihtelun vaikutusta geeniterapian tehokkuuteen, luonnehdimme lentivirusvektorigeeniterapiaa 12:ssa yhteistoiminnallisessa ristikkäisessä hiirikannassa. Naarashiirille annettiin lentivirusvektoreita, jotka sisälsivät tulikärpäslukiferaasin cDNA:ta maksaspesifisen promoottorin ohjaamana, ja koko kehon ja maksan luciferaasi-ekspressiota seurattiin säännöllisesti 41 viikon ajan vektorin antamisen jälkeen. Vektorin kopiomäärä diploidista genomia kohti hiiren maksassa ja pernassa määritettiin tämän tutkimuksen lopussa. Tunnistimme merkittäviä kantakohtaisia tekijöitä transduktion yleisessä onnistumisessa, vektorin biodistribuutiossa, suurimmassa luciferaasi-ekspressiossa ja luciferaasi-ekspression kinetiikassa koko tutkimuksen ajan. Tuloksemme korostavat geneettisen vaihtelun merkitystä geeniterapian tehokkuudelle, tarjoavat uusia malleja, joiden avulla voidaan arvioida tiukemmin geeniterapian lähestymistapoja, ja viittaavat siihen, että geeniterapiamenetelmien prekliinisten tutkimusten uudelleen suunnittelu voisi olla aiheellista.

**Tulos**

Kohti yksilöllistä geeniterapiaa: Lentiviraalivektorivälitteisen maksageenin toimituksen isäntägeenin kontrollin karakterisointi

**Esimerkki 1.2941**

Perinteisesti useimmat ehdotetut todennäköisyysmallit päätöksenteosta epävarmuuden vallitessa perustuvat numeerisiin mittareihin ja esitystapoihin. Vaihtoehtoiset ehdotukset edellyttävät epävarmuuden laadullista (ei-numeerista) käsittelyä, joka perustuu preferenssisuhteisiin ja uskomusjärjestyksiin. Sekä numeeristen että ei-numeeristen kehysten automatisointi on varmasti alustava askel älykkäiden agenttien, asiantuntijajärjestelmien ja päätöksenteon tukivälineiden päättelymoottoreiden kehittämisessä. Tässä artikkelissa hyödynnämme vastausjoukkojen ohjelmointia uskomusjärjestyksinä ilmaistun epävarmuuden formalisoimiseksi ja päättelemiseksi. ASP-ratkaisijoiden saatavuus tukee automaattisten työkalujen suunnittelua tällaisten formalisointien käsittelemiseksi. Ehdotuksemme osoittaa, että se soveltuu erityisen hyvin aina, kun harkinnan kohteena oleva alue on osittainen. Ensin havainnollistamme, miten automaattisesti "luokitellaan ^^ tunnetuimpien epävarmuuskehysten mukaisesti mikä tahansa laadullinen epävarmuusarvio. Sen jälkeen näytämme, miten arvioinnin laajentaminen mihin tahansa uuteen päättelykohteeseen voidaan laskea.

**Tulos**

Epävarmuustilausten hallinta ASP:n kautta

**Esimerkki 1.2942**

Taustaa. Pienten lasten keuhkokuume liittyy yleisimmin virusinfektioihin, mutta virusten merkitys kouluikäisten lasten keuhkokuumeessa on vielä epäselvä. Menetelmät. Seitsemänkymmentäviisi kouluikäistä lasta, jotka joutuivat sairaalaan CAP:n vuoksi, arvioitiin prospektiivisesti virus- ja bakteeripatogeenien esiintymisen varalta. Nenänielun huuhtelut tutkittiin polymeraasiketjureaktiolla virusten ja epätyypillisten bakteerien varalta. Akuutin vaiheen ja toipilasvaiheen seeruminäytteistä tehtiin myös vasta-ainemääritykset bakteeripatogeenien osoittamiseksi. Tulokset. Virusinfektio todettiin 65 prosentissa tapauksista. Rhinoviruksen RNA:ta havaittiin 45 prosentilla potilaista; 31 prosentilla esiintyi jonkin muun viruksen aiheuttama infektio. Yleisin bakteeripatogeeni oli Mycoplasma pneumoniae, joka todettiin 35 prosentissa tapauksista. Chlamydia pneumoniae DNA:ta ei havaittu yhdelläkään potilaalla; serologisten testien tulokset olivat positiivisia vain kahdella potilaalla (3 %). Sekainfektioita todettiin 35 prosentilla potilaista, ja suurin osa oli virus-bakteeriyhdistelmiä. Päätelmät. Virusinfektioiden ja virus-bakteeriyhdistelmäinfektioiden suuri esiintyvyys tukee käsitystä siitä, että viruksen esiintyminen joko suorana tai epäsuorana patogeenina voi olla pikemminkin sääntö kuin poikkeus sairaalahoitoa vaativien kouluikäisten lasten CAP:n kehittymisessä. Yhteisöperäinen keuhkokuume (CAP) on vakava lasten sairastuvuuden syy kehittyneissä maissa, ja sillä on huomattava vaikutus terveydenhuoltojärjestelmään. Kehitysmaissa keuhkokuumeen esiintyvyys on suurempi, ja tämä infektio on yksi pienten lasten ensisijaisista kuolinsyistä [1] . Hoitosuositusten laatimiseksi ja ennaltaehkäisevien toimenpiteiden toteuttamiseksi tarvitaan yksityiskohtaista tietoa CAP:n etiologiasta. Sekainfektioiden arviointi ja kunkin mahdollisen taudinaiheuttajan suhteellinen merkitys voivat myös auttaa ymmärtämään paremmin CAP:n etiopatogeneesiä.

**Tulos**

Kouluikäisten sairaalahoitoon joutuneiden lasten yhteisössä hankitun keuhkokuumeen etiologia: Virusinfektioiden suuri esiintyvyys.

**Esimerkki 1.2943**

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

**Tulos**

Biopuolustukseen tarkoitettujen viruslääkkeiden löytäminen ja kehittäminen: Pienen biotekniikkayrityksen kokemukset

**Esimerkki 1.2944**

Eukaryoottiset positiivisjuosteiset RNA-virukset [(+)RNA]-virukset ovat solunsisäisiä pakollisia loisia, jotka replikoituvat käyttämällä kalvoon sidottuja replikaasikomplekseja, jotka sisältävät useita virus- ja isäntäkomponentteja. Lisääntyäkseen (+)RNA-virukset käyttävät isännän resursseja hyväkseen ja muokkaavat isännän aineenvaihduntaa ja kalvojärjestystä. Fosfolipaasi D (PLD) on fosfatidyylikoliinia ja fosfatidyylietanoliamiinia hydrolysoiva entsyymi, joka katalysoi fosfatidihapon (PA) tuotantoa, joka on lipidien toinen lähettiläs, joka moduloi monipuolista solunsisäistä signalointia eri organismeissa. PA:ta esiintyy normaalisti pieniä määriä (alle 1 % fosfolipidien kokonaismäärästä), mutta se kerääntyy nopeasti ja ohimenevästi lipidikaksoiskerroksiin vasteena erilaisiin ympäristön merkkeihin, kuten bioottiseen ja abioottiseen stressiin kasveissa. PLD:n ja PA:n tarkat tehtävät ovat kuitenkin edelleen tuntemattomia. Tässä raportoimme PLD:n ja PA:n tehtävistä kasvien (+)RNA-viruksen, puna-apilan nekroottisen mosaiikkiviruksen (RCNMV), genomisen RNA:n replikaatiossa. Havaitsimme, että Nicotiana benthamianassa muodostetut RCNMV:n RNA-replikaatiokompleksit sisälsivät PLDα:ta ja PLDβ:tä. Geenien hiljentäminen ja farmakologinen esto osoittivat, että PLD:tä ja PLD:stä peräisin olevaa PA:ta tarvitaan viruksen RNA:n replikaatioon. Tämän mukaisesti eksogeeninen PA:n käyttö lisäsi viruksen RNA:n replikaatiota kasvisoluissa ja kasviperäisissä soluvapaissa uutteissa. Havaitsimme myös, että viruksen apuproteiini sitoutui PA:han in vitro ja että PA:n määrä lisääntyi RCNMV-infektoituneissa kasvinlehdissä. Yhdessä havaintomme viittaavat siihen, että RCNMV kaappaa isännän PA:ta tuottavia entsyymejä replikaatiotaan varten. Kaikki karakterisoidut eukaryoottiset positiivisjuosteiset RNA- [(+)RNA]-virukset replikoivat genomiaan käyttämällä solunsisäisillä kalvoilla olevia viruksen replikointikomplekseja (VRC), jotka sisältävät useita virus- ja isäntäkomponentteja. Fosfolipidit ovat solukalvojen tärkeimpiä ainesosia; fosfolipidien funktio(t) (+)RNA-virusten genomin replikaatiossa on kuitenkin edelleen suurelta osin tuntematon(t). Tässä tutkimuksessa osoitamme, että puna-apilan nekroottinen mosaiikkivirus (RCNMV), kasvi-(+)RNA-virus, indusoi fosfatidihapon (PA) suuren kertymän tartunnan saaneissa kasvin lehdissä. PA:ta tuottavat entsyymit, fosfolipaasi Dα (PLDα) ja PLDβ, liittyvät RCNMV:n VRC:hen. PA on vuorovaikutuksessa viruksen replikaatioproteiinin kanssa ja tehostaa viruksen replikaatiota säätelemällä VRC:iden aktiivisuutta/kokoonpanoa in vitro. Yhteenvetona voidaan todeta, että RCNMV muuttaa PLD:n välityksellä solujen rasva-aineenvaihduntaa luodakseen sopivan ympäristön viruksen replikaatiolle. Positiivisjuosteiset RNA- [(+)RNA]-virukset ovat runsaimpia kasviviruksia, ja niihin kuuluu monia maataloudessa taloudellisesti tärkeitä viruksia. (+)RNA-kasvivirusten koodauskapasiteetti on rajallinen. Lisääntyäkseen ja saadakseen aikaan onnistuneen tartunnan isännässään niiden on käytettävä isännän proteiineja, kalvoja, lipidejä ja aineenvaihduntatuotteita. Kaikki karakterisoidut eukaryoottiset (+)RNA-virukset replikoivat genominsa käyttämällä viruksen replikointikomplekseja (VRC), jotka sisältävät useita virus- ja isäntäkomponentteja solunsisäisillä kalvoilla [1-6]. Yhä useammat tutkimukset ovat osoittaneet, että kasvivirukset ovat kehittäneet tapoja kaapata kasvin isäntätekijöitä ja ohjelmoida isäntäsolun aineenvaihduntaa uudelleen onnistuneen tartunnan saamiseksi [6, 7] . Sitä vastoin kasvit ovat kehittäneet kyvyn tunnistaa virukset spesifisen vuorovaikutuksen kautta virusproteiinien tai viruksen kaksisäikeisen RNA:n välituotteiden kanssa virusinfektion rajoittamiseksi [8, 9] . Virusten on kierrettävä tai tukahdutettava tällaiset valvontajärjestelmät ja isännän puolustusmekanismit. Näin ollen virukset on kehitettävä siten, että ne saavuttavat hyvän tasapainon isäntätekijöiden kaappaamisen/uudelleenohjelmoinnin välillä tehokasta viruksen replikaatiota varten ja sen vaaran välttämiseksi, että ne stimuloivat viruksen vastaisia puolustusreaktioita. Puna-apilan nekroottinen mosaiikkivirus (RCNMV) on (+)RNA-kasvivirus ja kuuluu Tombusviridae-heimon Dianthovirus-sukuun. RCNMV:n genomi koostuu RNA1:stä ja RNA2:sta. RNA1 koodaa p27-apuproteiinia replikaatioproteiinia, p88 pol RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia (RdRp) ja päällysproteiinia [10]. RNA2 koodaa liikkumisproteiinia, jota tarvitaan viruksen liikkumiseen solusta soluun [10, 11] . p27, p88 pol ja isäntäproteiinit muodostavat 480 kDa:n replikaasikompleksin, joka on keskeinen toimija viruksen RNA:n replikaatiossa [12] . p27 ja p88 pol kolokalisoituvat endoplasmisessa retikulumissa (ER) [13, 14] , jossa RCNMV:n replikaatio tapahtuu [15] . Aiemmat tutkimuksemme osoittivat, että RCNMV käyttää isännän lämpösokkiproteiineja (HSP), HSP70:tä ja HSP90:tä [16], ja ADP-ribosylaatiotekijä 1:tä (Arf1) [15] 480 kDa:n replikaasikompleksin muodostamiseen ja p27:n aiheuttamiin ER-kalvomuutoksiin. Arf1 on pieni GTPaasi, joka säätelee COPI-vesikkelin muodostumista. Sar1, toinen pieni GTPaasi, joka säätelee COPII-vesikkelien välittämää liikennettä, ja Arf1 rekrytoituvat alkuperäisistä subcellulaarisista sijainneistaan RCNMV:n replikaatiokohtiin p27:n välityksellä, ja p27 häiritsee isäntäkalvon liikennerataa kasvisoluissa [15, 17] . Nisäkkäiden ja hiivan Arf1 rekrytoi ja/tai stimuloi efektoriproteiinejaan, mukaan lukien koatomeria, fosfatidylinositoli-4-kinaasi III β:tä (PI4KIIIβ) ja fosfolipaasi D:tä (PLD) [18] . Arf1 voi aktivoida nisäkkäiden PLD1:n ja PLD2:n suoraan. PLD hydrolysoi rakenteellisia fosfolipidejä, kuten fosfatidyylikoliinia (PC) ja fosfatidyylietanoliamiinia (PE), tuottaen fosfatidihappoa (PA) ja jäljellä olevia otsaryhmiä. Arf1-välitteisestä PLD:n aktivoinnista johtuvan PA:n tuotannon on ehdotettu liittyvän vesikkelien muodostumiseen [19] . Arabidopsis thalianan genomissa koodatut 12 erilaista PLD-isoformia luokitellaan kuuteen ryhmään (α, β, γ, δ, ε ja z) sekvenssin samankaltaisuuden ja in vitro -aktiivisuuden perusteella [20] . PLDz1:llä ja z2:lla on N-terminaaliset phox-homologia- (PX) ja pleckstrin-homologia- (PH) domeenit, ja niillä on suuri sekvenssiyhdennäköisyys nisäkkäiden kahden PX/PH-PLD:n kanssa. Loput PLD:t sisältävät Ca 2+ -riippuvaisen fosfolipidejä sitovan C2-domeenin, ja ne ovat ainutlaatuisia kasveille.

**Tulos**

Fosfatidihapon tuottama fosfolipaasi D edistää kasvien RNA-viruksen RNA-replikaatiota.

**Esimerkki 1.2945**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaa SARS-koronavirus (CoV). SARS-CoV:n piikkiproteiini koostuu S1- ja S2-domeeneista, jotka vastaavat viruksen sitoutumisesta ja fuusiosta. S1:ssä sijaitseva reseptoria sitova domeeni (RBD) voi spesifisesti sitoutua kohdesolujen angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:een (ACE2), ja ACE2 säätelee verisuonia supistavien ja laajentavien aineiden välistä tasapainoa sydämessä ja munuaisissa. Tässä tutkimuksessa valmistettiin 193 aminohapon RBD:tä (jäännökset 318-510) ja glutationi-S-transferaasia sisältävä rekombinanttifuusioproteiini kohdesoluihin sitoutumista varten. Lisäksi valmistettiin monoklonaalisia RBD-vasta-aineita RBD:n sitoutumisen vahvistamiseksi kohdesoluihin ACE2:n kautta. Vahvistimme ensin, että ACE2 ilmentyi erilaisissa hiiren soluissa, kuten sydämessä, keuhkoissa, pernassa, maksassa, suolistossa ja munuaisissa, käyttämällä kaupallista ACE2-polyklonaalista vasta-ainetta. Vahvistimme myös, että hiiren fibroblastit (NIH3T3) ja ihmisen alkion munuaissolulinjat (HEK293) ilmentävät ACE2:ta. Lopuksi osoitimme, että rekombinantti RBD sitoutui ACE2:een näissä soluissa käyttämällä solujen entsyymisidonnaista immunosorbenttimääritystä ja immunomääritystä. Näitä tuloksia voidaan soveltaa tulevassa tutkimuksessa ACE2:een liittyvien sairauksien ja SARSin hoitoon.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen S1-alueen ja sen monoklonaalisen vasta-aineen reseptoria sitovan alueen toiminnallinen analyysi

**Esimerkki 1.2946**

Lektiinit ovat proteiineja, joilla on suuri stereospesifisyys tunnistaa erilaisia sokerirakenteita ja muodostaa palautuvia sidoksia vuorovaikutuksessa glyko-konjugaattikompleksien kanssa. Näitä proteiineja esiintyy runsaasti kasveissa, eläimissä ja monissa muissa lajeissa, ja niiden tiedetään agglutinoivan erytrosyyttien eri veriryhmiä. Lisäksi ainutlaatuisen hiilihydraattien tunnistusominaisuutensa ansiosta lektiinejä on käytetty laajalti monissa biologisissa toiminnoissa, joissa hyödynnetään proteiinien ja hiilihydraattien tunnistamista, kuten glykokonjugaattien havaitsemisessa, eristämisessä ja karakterisoinnissa, solujen ja kudosten histokemiassa, kasvainsolujen tunnistamisessa ja monissa muissa toiminnoissa. Tässä katsauksessa olemme tehneet yhteenvedon kasvilektiinien immunomoduloivista vaikutuksista ja niiden vaikutuksista sairauksia vastaan, mukaan lukien antimikrobinen vaikutus. Havaitsimme, että monet kasvilektiinit välittävät mikrobisidisen aktiivisuutensa laukaisemalla isännän immuunivasteet, jotka johtavat useiden sytokiinien vapautumiseen, jota seuraa efektorimekanismin aktivoituminen. Lisäksi tietyt lektiinit lisäävät makrofagien fagosytoivaa aktiivisuutta mikrobi-infektioiden aikana. Lektiinit yhdessä lämpötappojen kanssa voivat toimia rokotteena, joka antaa pitkäaikaisen suojan tappavia mikrobeja vastaan. Näin ollen lektiineihin perustuvaa hoitoa voidaan tulevaisuudessa käyttää parempana korvikkeena mikrobitaudin tehokkaassa torjunnassa.

**Tulos**

Kasvilektiinien rakenne ja toiminta sekä niiden soveltaminen tautibiologiassa ja immuniteetissa.

**Esimerkki 1.2947**

Johdanto Merkittäviä teratogeenisia vaikutuksia on osoitettu kaikilla ribaviriinille altistuneilla eläinlajeilla. Ribaviriinia määrätään kroonisen C-hepatiitin hoitoon, ja se on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille ja raskaana olevien naisten miespuolisille seksikumppaneille. Molempia sukupuolia kehotetaan välttämään raskautta 6 kuukauden ajan altistuksen jälkeen. Ribaviriinin raskausrekisteri perustettiin vuonna 2003 seuraamaan raskaudenaikaista altistumista ribaviriinille mahdollisten ihmisessä esiintyvien teratogeenisuussignaalien varalta. Menetelmät Tämä vapaaehtoinen rekisteri rekisteröi raskaana olevia naisia, jotka ovat altistuneet ribaviriinille raskauden aikana. Altistuminen luokitellaan suoraksi - naiset, jotka käyttävät ribaviriinia raskauden aikana tai 6 kuukautta ennen hedelmöittymistä - tai epäsuoraksi - naiset, jotka ovat altistuneet 6 kuukautta ennen raskautta tai raskauden aikana sukupuolikontaktissa miehen kanssa, joka käyttää tai on käyttänyt ribaviriinia viimeisten 6 kuukauden aikana. Naisia seurataan synnytykseen asti ja lapsia 1 vuoden ajan. Kun ilmoittautuminen on päättynyt, syntymävirheiden määrää verrataan Metropolitan Atlantan synnynnäisten vikojen ohjelman (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program) tietoihin.

**Tulos**

Ribaviriiniraskauksien rekisteri: Väliaikainen analyysi mahdollisesta teratogeenisyydestä ilmoittautumisen puolivälissä.

**Esimerkki 1.2948**

Uusi sarja (3-dietoksifosforyyli)isoksatsolidiineja, jotka on substituoitu C5:n kohdalla erilaisilla kinatsolinoneilla, on syntetisoitu N-metyyli-C-(dietoksifosforyyli)nitronin ja N3-substituoitujen 2-vinyyli-3H-kinatsolin-4-oneiden 1,3-dipolaarisella sykliliitoksella. Kaikkien isoksatsolidiinien antiviraalista aktiivisuutta arvioitiin monenlaisia DNA- ja RNA-viruksia vastaan. Isoksatsolidiinit trans-11f/cis-11f (90:10), trans-11h ja trans-11i/cis-11i (97:3) osoittivat heikkoa aktiivisuutta (EC 50 = 6,84, 15,29 ja 9,44 µM) VZV:tä (TK + -kanta) kohtaan, joka oli vain yhden kertaluokan pienempi kuin vertailulääkkeenä käytetyn asikloviirin aktiivisuus. Fosfonaatit trans-11b/cis-11b (90:10), trans-11c, trans-11e/cis-11e (90:10) ja trans-11g vaikuttivat hieman aktiivisilta sytomegalovirusta vastaan (EC 50 = 27-45 µM). Yhdisteet, jotka sisältävät kinatsolinonirungon N3:n kohdalla bentsyylisubstituentteja, osoittivat lievää antiproliferatiivista aktiivisuutta testattuja immortalisoituja soluja kohtaan IC 50:n ollessa välillä 21-102 µM.

**Tulos**

molekyylit Kinatsolinonien uudet isoksatsolidiinikonjugaatit - synteesi, viruslääkkeet ja sytostaattinen aktiivisuus

**Esimerkki 1.2949**

Influenssavirusinfektiolla on merkittävä vaikutus kansanterveyteen, sillä se on merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja. Ei tiedetä, vaikuttaako influenssavirusinfektio solukuolemaan ja ihmisen immuunikatoviruksen (HIV)-1 replikaatioon HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla. Tutkimme lymfoomasolulinjan, Jurkatin, avulla pandemian influenssa A(H1N1)-virusinfektion (pH1N1) in vitro -vaikutuksia solukuolemaan ja HIV-1 RNA:n tuotantoon infektoituneissa soluissa. Havaitsimme, että pH1N1-infektio lisäsi apoptoottista solukuolemaa Fas- ja Bax-välitteisten reittien kautta HIV-1-infektoituneissa Jurkat-soluissa. pH1N1-viruksen infektio voi edistää HIV-1 RNA:n tuotantoa aktivoimalla isännän transkriptiotekijöitä, mukaan lukien aktivoitujen B-solujen ydintekijä kappa-valoketjujen vahvistin (NF-kB), aktivoitujen T-solujen ydintekijä (NFAT) ja aktivaattoriproteiini 1 (AP-1) mitogeeni-aktivoitujen proteiinikinaasien (MAPK) reittien ja T-soluantigeenireseptoriin (TCR) liittyvien reittien kautta. HIV-1:n latentin infektion replikaatio voitaisiin aktivoida uudelleen pH1N1-infektiolla TCR- ja apoptoottisten reittien kautta. Nämä tiedot osoittavat, että pH1N1-virus voi aktivoida HIV-1:n replikaation HIV-1-infektoituneissa soluissa, mikä johtaa solukuoleman induktioon apoptoottisten reittien kautta.

**Tulos**

Pandemian influenssa A (H1N1) -virusinfektio lisää apoptoosia ja HIV-1-replikaatiota HIV-1-tartunnan saaneissa Jurkat-soluissa.

**Esimerkki 1.2950**

Tutkimuksemme osoittaa, että rokotteesta peräisin olevia Newcastlen taudin viruksia on eristetty toistuvasti eri luonnonvaraisista lintulajeista neljällä mantereella vuosina 1997-2014. Tiedot osoittavat, että ainakin 17 lajia kymmenestä eri elinympäristöissä elävästä lintujärjestöstä erittää rokotteesta peräisin olevia Newcastlen taudin viruksia. Useimmin raportoituja isolaatteja havaittiin Columbiformes-luokkaan kuuluvissa yksilöissä (n = 23), ja seuraavaksi yleisimmin Anseriformes-luokkaan kuuluvissa yksilöissä (n = 13). Näytteitä eristettiin sekä vapaana elävistä (n = 47) että vankeudessa pidetyistä luonnonvaraisista linnuista (n = 7). Rokotteista peräisin olevien virusten määrä vastasi yleisimmin käytettyjä rokotteita, LaSota-rokotetta (n = 28) ja Hitchner B1-rokotetta (n = 19). Muut havaitut rokotteesta peräisin olevat virukset muistuttivat PHY-LMV2- ja V4-rokotteita, joita oli viisi ja kaksi tapausta. Nämä tulokset ja luonnonvaraisten kyyhkyjen kaikkialle levinnyt ja synantrooppinen luonne korostavat niiden mahdollista roolia indikaattorilajeina, jotka voivat osoittaa, että ympäristössä esiintyy matalan virulenssin Newcastlen tautiviruksia. Elävien taudinaiheuttajien leviäminen kotieläimistä luonnonvaraisiin eläimiin kotieläintalouden laajentumisen seurauksena, kun eläviä virusrokotteita käytetään valtavia määriä, on aliarvostettu ja huonosti tutkittu ihmisen toiminnan vaikutus luonnonvaraisiin eläimiin. Kotieläinten ja villieläinten rajapinta, jota on historiallisesti aliarvioitu tautien leviämisen syynä, on nyt tunnustettu risteyskohdaksi, josta taudinaiheuttajat voivat siirtyä maataloudessa elävistä isännistä vapaana eläviin isäntiin ja päinvastoin [1] [2] [3] [4] . Joitakin tekijöitä, jotka ovat vastuussa etiologisten taudinaiheuttajien esiintymisestä tällä rajapinnalla, ovat ekologiset muutokset, kuten maankäytön alueelliset ja ajalliset muutokset, patogeenien sopeutuminen uusiin isäntiin ja muiden kuin kotoperäisten, sallittujen lajien tuonti [5] [6] [7] [8] . Kaikista tautien ilmaantumiseen vaikuttavista tekijöistä merkittävin on todennäköisesti ekologisten lajiesteiden häviäminen, mikä mahdollistaa opportunististen patogeenien pääsyn luonnonvaraisiin eläimiin [9] [10] [11] [12] [13] . Mikrobien kaksisuuntainen leviäminen luonnonvaraisten eläinten ja kotieläinlajien välillä on tunnustettu mutta vähän tutkittu tapahtuma [10, 14, 15] . Esimerkiksi lintuinfluenssa on bioturvallisuusuhka siipikarjateollisuudelle, koska se leviää vesilintujen reservoireista ja virus leviää takaisin kotieläiminä pidetyistä kanoista (Gallus gallus) [16, 17] . Se, mitä ei kuitenkaan ole vielä juurikaan tutkittu, on elävien rokotteiden leviäminen kotieläinlajeista luonnonvaraisiin eläimiin. Tässä asiakirjassa määrittelemme "elävien rokotteiden leviämisen" elävien siipikarjarokotevirusten tahattomaksi siirtymiseksi kotieläiminä pidetyistä kanalinnuista muihin kuin kohdelintuihin. Vuototapahtumien riittämätön tunnistaminen voi johtua seurantatoimien puutteesta, tartunnan saaneiden eläinten alhaisesta kuolleisuudesta, muuttoliikkeestä tai havaitsemattomasta paikallisten luonnonvaraisten lintujen sairastavuudesta [18] [19] [20] . Siipikarjateollisuuden jatkuva laajentuminen ja elävien virusrokotteiden massakäyttö lisäävät rokotteiden leviämisen todennäköisyyttä [21] [22] [23] . Elävien rokotteiden, myös äskettäin kehitettyjen rekombinanttirokotteiden, leviämisen laajuuden tutkiminen siipikarjasta luonnonvaraisiin lintuihin on ratkaisevan tärkeää, koska tällaisen leviämisen epidemiologisia seurauksia ei vielä tunneta. Siipikarjatuottajat käyttävät rutiininomaisesti useita eläviä rokotteita taloudellisesti merkittäviä patogeenejä vastaan, kuten Marekin tautivirusta, tarttuvaa bursaalistautivirusta, tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta aiheuttavaa virusta, tarttuvaa kurkunpäänsärky- ja kurkunpäänsärkyvirusta ja Newcastlen tautivirusta (NDV) vastaan [24] [25] [26] [27] . Kiertäviin eläviin rokoteviruksiin liittyy lisäriskejä, kuten virulenssin palautuminen ja rekombinaatio villityyppisten kantojen kanssa. Lisäksi luonnonvaraisten lintujen immuunivaste, joka aiheutuu rokotekantojen aiheuttamasta tartunnasta, voi aiheuttaa valikoivaa painetta, joka johtaa viruksen antigeenien ajautumiseen tai virulenssin lisääntymiseen [23, [28] [29] [30] [31] . Elävien rokotteiden käyttö on kuitenkin edelleen hallitsevassa asemassa siipikarjateollisuudessa, mistä on osoituksena niiden tehokkuus kentällä. Niiden käyttö on erittäin toivottavaa, koska ne ovat edullisia, mahdollistavat massakäytön ja stimuloivat sekä vahvaa limakalvo- että soluvälitteistä immuniteettia [32] [33] [34] . Yhdysvalloissa tehokkaampien rokotteiden jatkuva kysyntä johtuu todennäköisesti myös alan aiemmista kokemuksista laajamittaisista siipikarjaepidemioista. Esimerkiksi Kalifornian tuottajat kokivat Newcastlen taudin (ND) taudinpurkauksia vuonna 1971 ja uudelleen vuonna 2002, joista kummankin hävittäminen maksoi miljoonia dollareita ja vaati miljoonien lintujen hävittämistä [35, 36]. Newcastlen tautivirus, joka tunnetaan myös nimellä Avian paramyxovirus-1 (APMV-1), on paramyxovirusten heimoon kuuluvien Paramyxoviridae-heimon Avulavirus-sukuun kuuluva segmentoimaton, yksisäikeinen RNA-virus [37]. Erityisesti eläviä rokotteita ND-tautia vastaan, joka on Maailman eläintautijärjestön (OIE) ilmoittama tauti, käytetään intensiivisesti ja maailmanlaajuisesti [38, 39]. Maailman siipikarjateollisuus, jossa on kymmeniä miljardeja kaupallisia kanoja, laajenee jatkuvasti [40] . NDV tarttuu kuitenkin myös moniin vapaana eläviin lintulajeihin [41, 42], erityisesti merimetsoihin (Phalacrocorax auritus) [43], sorsiin, kuten sinisorsiin (Anas platyrynchos) [44], ja jopa Etelä-Shetlannin saarten Adélie-pingviineihin (Pygoscelis adeliae) [45]. Kun otetaan huomioon kaikki edellä mainitut seikat ja alustavat todisteet elävien rokotteiden esiintymisestä luonnonvaraisissa linnuissa [46, 47], tarkastelimme hypoteesia, että NDV-rokotteet voivat levitä luonnonvaraisiin lintuihin. Ensiksi tunnistimme GenBank-tietokannoista olemassa olevia tapauksia, joissa rokotteesta peräisin oleva NDV on aiemmin raportoitu luonnonvaraisissa linnuissa [48] . Toiseksi, laajentaaksemme kyseisiä tuloksia, me myös Spillover of Live NDV Vaccine Viruses PLOS ONE | FI

**Tulos**

Rokotuksesta peräisin olevien Newcastlen tautivirusten esiintyminen luonnonvaraisissa linnuissa a11111

**Esimerkki 1.2951**

Endoplasminen retikulum (ER) on arkkitehtonisesti monimuotoinen organelli, joka toimii kalvon lähteenä useiden virusten replikaatiolle. Flavivirukset, kuten keltakuumevirus, Länsi-Niilin virus, denguevirus ja zikavirus, indusoivat ainutlaatuisia yhden kalvon ER-invaasioita, joissa viruksen replikaatiokoneisto sijaitsee 1 . Ei tiedetä, onko tämä viruksen aiheuttama ER:n uudelleenmuodostus altis viruksenvastaisille reiteille. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että interferonivaste (IFN) kohdistuu flavivirusten replikaatioon ER:ssä. Genomin laajuisen CRISPR-seulonnan avulla paljastimme antiviraalisen mekanismin, jota välittää yli 30 vuotta sitten kloonatun interferonin stimuloiman geenin (ISG) IFI6:n ja ER:ssä sijaitsevaa HSP70-kapernaattia BiP:tä koodaavan HSPA5:n välinen funktionaalinen geenipari 2 . Osoitamme, että IFI6 on ER:ään lokalisoitunut integraalinen kalvovaikuttaja, joka stabiloituu vuorovaikutuksessa BiP:n kanssa. Mekanistisesti IFI6 suojaa ennaltaehkäisevästi infektoitumattomia soluja estämällä viruksen aiheuttamien ER-kalvoinvaatioiden muodostumisen. IFI6:lla ei ole juurikaan vaikutusta muihin nisäkkäiden RNA-viruksiin, kuten sukulaislajiin Flaviviridae kuuluvaan hepatiitti C -virukseen, joka replikoituu ER:stä ulospäin työntyviin kaksoiskalvovesikkeleihin. Nämä havainnot tukevat mallia, jossa IFN-vaste on aseistettu membraaniin kohdistuvalla efektorilla, joka estää erottelevasti replikaation edellyttämien virusspesifisten ER-mikroympäristöjen muodostumisen. Käyttäjät voivat tarkastella, tulostaa, kopioida ja ladata tekstiä sekä louhia tällaisten asiakirjojen sisältöä akateemista tutkimusta varten noudattaen aina kaikkia käyttöehtoja:

**Tulos**

CRISPR-seulonta tunnistaa IFI6:n ER-residenssissä olevaksi interferoni-efektoriksi, joka estää flaviviruksen replikaation HHS Public Access Author manuscript -käsikirjoitus

**Esimerkki 1.2952**

Tarkastelemme interventioanalyysin peruskäsitteitä rakenteellisten aikasarjamallien yhteydessä ja sovellamme tätä menetelmää tutkiaksemme kuukausittaisten rikoslukujen mahdollista vähenemistä tammikuusta 1984 joulukuuhun 2010 saakka sen jälkeen, kun Virginia poisti ehdonalaisen vapautumisen ja uudisti rangaistusten langettamista tammikuussa 1995. Havaitsemme, että lakimuutos on vähentänyt merkittävästi murtojen määrää ja vähemmässä määrin murhien määrää Virginiassa. Tulostemme kestävyyttä tutkitaan automaattisella katkosten havaitsemismenettelyllä sekä analysoimalla neljännesvuosittaisia tietoja kuukausittaisten tietojen sijasta.

**Tulos**

Rikollisuuden aikasarja-analyysi: Virginiassa toteutettu rangaistusuudistus

**Esimerkki 1.2953**

Taustaa: Sian parvovirusinfektio (PPV) aiheuttaa ensisijaisesti tiineiden sikojen lisääntymishäiriöitä ja johtaa isäntäsolujen kuolemaan. Karjut levittävät PPV:tä emakoihin siemennesteen välityksellä, mikä on tärkeä levittäjä. PPV infektoi ja lisääntyy lukumääräisesti villisian kiveksissä, mikä johtaa sian kivesten vaurioitumiseen in vivo. Reaktiivisilla happilajeilla (ROS), jotka ovat solujen apoptoosin välittäjä, on ratkaiseva rooli mitokondrioiden apoptoosireitillä. On kuitenkin edelleen epäselvää, aiheuttaako PPV-infektio ST-solujen apoptoosia ja ROS:ien kertymistä. Menetelmät: Määrittääksemme PPV-infektion vaikutukset apoptoosiin, havaitsimme morfologiset muutokset, DNA-portaat, kaspaasien aktiivisuuden ja PARP:n ilmentymisen PPV-infektoituneissa ST-soluissa. Lisäksi pyrkiessämme tutkimaan PPV-infektion vaikutusta mitokondriaaliseen apoptoosireittiin ja ROS:n kertymiseen havaitsimme Δψm:n, apoptoosiin liittyvät geenit ja ROS:t. ROS:n roolin tutkimiseksi PPV:n aiheuttaman apoptoosin prosessissa ST-solut infektoitiin PPV:llä ja niitä käsiteltiin ROS-antioksidanteilla. ROS-taso mitattiin käyttämällä Reactive Oxygen Species Assay Kit -määrityssarjaa ja testattiin Δψm, Bcl-2:n ilmentymistaso, Baxin translokaatio ja mitokondrioiden sytokromi c:n uudelleen jakautuminen. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että PPV-infektio voi indusoida apoptoosia, jolle oli ominaista morfologiset muutokset, DNA:n pirstoutuminen ja kaspaasien aktivoituminen. Lisäksi PPV-infektio tukahdutti Bcl-2:n ilmentymistä, lisäsi Baxin ilmentymistä ja translokaatiota mitokondrioihin, vähensi mitokondrioiden transmembraanipotentiaalia ja käynnisti sytokromi c:n vapautumisen, mikä aiheutti kaspaasi-9:n ja kaspaasi-3:n myöhemmän aktivoitumisen ja apoptoosin käynnistymisen. PPV:n aiheuttaman apoptoosin aikana Fasin ja FasL:n proteiinitasoihin ei kuitenkaan vaikuttanut. Lisätutkimukset osoittivat, että PPV-infektio aiheutti ROS:n kertymistä. ROS:n estäminen voisi vähentää mitokondrioiden transmembraanipotentiaalia ja estää merkittävästi ST-solujen apoptoosin tukahduttamalla Bax-translokaatiota, sytokromi c:tä ja kaspaasi-3:n aktivoitumista. Päätelmät: Kaikki nämä tulokset viittaavat siihen, että PPV:n aiheuttama ROS-kertymä välittää apoptoosia ST-soluissa, mikä tarjoaa teoreettisen perustan PPV-infektion molekyylipatogeneesille.

**Tulos**

Sian parvovirusinfektio aktivoi mitokondrioiden välittämää apoptoottista signaalireittiä indusoimalla ROS:n kertymistä.

**Esimerkki 1.2954**

Koronavirustauti puhkesi Wuhanissa, Hubein maakunnassa Kiinassa joulukuussa 2019, ja pian sen jälkeen Kiinan terveysviranomaiset ryhtyivät ennennäkemättömiin ennaltaehkäisy- ja valvontatoimenpiteisiin uuden koronavirukseen liittyvän keuhkokuumeen leviämisen hillitsemiseksi. Kehitämme matemaattisen mallin, joka perustuu raportoitujen tapausten päivittäisiin päivityksiin, jotta voimme tutkia epidemian kehittymistä. Mallin avulla arvioimme 95 prosentin luotettavuustasolla peruslisääntymisluvun, R 0 = 2,82 ± 0,11, ajankohdan 19. maaliskuuta ja 21. maaliskuuta välisenä aikana, jolloin efektiivinen lisääntymisluku on tulossa alle yhden, epidemian päättymisen 2. huhtikuuta jälkeen ja vahvistettujen tapausten kokonaismäärän lähestyvän 14408 ± 429 tapausta Manner-Kiinassa lukuun ottamatta Hubein maakuntaa.

**Tulos**

Deterministinen epidemiamalli COVID-19:n esiintymiselle Kiinassa.

**Esimerkki 1.2955**

Zikavirus on uusi taudinaiheuttaja, joka sai merkittävän merkityksen Etelä- ja Keski-Amerikassa puhjenneen epidemian aikana, kun tartunnan epätavalliset ja hälyttävät komplikaatiot havaittiin. Vaikka aluksi pidettiin itsestään rajoittuvaa hyvänlaatuista infektiota, havaittiin lukuisia neurologisia komplikaatioita, kuten Guillain-Barrén kaltainen oireyhtymä ja sikiön sisäinen infektio, joka aiheuttaa mikrokefaliaa, sokeutta ja muita synnynnäisiä neurologisia komplikaatioita. Lukuisia zikavirusrokotteita kehitettiin, ja yhdeksän eri rokotetta, jotka edustavat viittä eri alustaa, otettiin kliinisiin tutkimuksiin, joista yksi eteni vaiheeseen II. Seuraavassa tarkastelemme zikavirusrokotteiden kehittämisen nykytilannetta ja haasteita.

**Tulos**

Trooppinen lääketiede ja tartuntataudit Zika-rokotteen kehittäminen - nykyinen edistyminen ja tulevaisuuden haasteet

**Esimerkki 1.2956**

Taustaa: Kuumeinen neutropenia on yleinen komplikaatio lapsilla, jotka saavat kemoterapiaa pahanlaatuisten syöpien vuoksi. Mikrobiperäinen aiheuttaja tunnistetaan vain 15-30 prosentissa kuumejaksoista, ja se vastaa useimmiten bakteerilöydöksiä. Tavoite: Tutkia virusinfektioita mahdollisina etiologisina tekijöinä kuumeisen neutropenian jaksoissa. Tutkimusasetelma: Kahdella lasten onkologisella osastolla Ruotsissa ja Australiassa neutropeenista kuumetta sairastavien potilaiden nenänielun aspiraatit analysoitiin tavanomaisella virusdiagnostiikalla ja RT-PCR:llä. Yhdistetyistä verinäytteistä analysoitiin CMV:n, EBV:n, adenoviruksen ja erytroviruksen havaitsemiseksi. Bakteeriviljely tehtiin rutiininomaisesti. Tulokset: Perinteinen virusdiagnostinen lähestymistapa yhdistettynä rutiininomaisesti tehtyihin bakteerianalyyseihin paljasti tartunnanaiheuttajan 29 prosentissa, kun taas PCR:ää käytettäessä vastaava luku oli 60 prosenttia. PCR:ää lisäämällä viruksen aiheuttama taudinaiheuttaja havaittiin 46 prosentissa NPA:ista ja 4 prosentissa kerätyistä verinäytteistä. Puolella bakteeripotilaista havaittiin samanaikaisesti hengitystieviruksia. Päätelmät: Hengitystieviruksia havaittiin usein NPA-näytteissä, mikä viittaa virusinfektioiden merkittävään rooliin neutropeenista kuumetta sairastavilla lapsilla. Näiden löydösten merkitystä on vielä arvioitava tarkemmin, mutta niillä voidaan yksilöllistää infektioiden hoitoa ja vähentää antibioottien runsasta käyttöä immuunipuutteisilla lapsilla, joilla on neutropenia.

**Tulos**

Hengitystievirukset, yleinen mikrobiologinen löydös neutropeenisilla lapsilla, joilla on kuumetta.

**Esimerkki 1.2957**

Vastasyntyneiden suolitulehdus, jonka aiheuttaa sikojen epidemiallinen ripulivirus (PEDV), on merkittävä syy korkeaan kuolleisuuteen ja taloudellisiin tappioihin sikataloudessa. Virusneutralisaatiomäärityksiä (V/N) pyydetään yleisesti diagnostisissa laboratorioissa suojaavien vasta-aineiden arvioimiseksi. Viruksen sytopaattisten vaikutusten visuaalinen arviointi vasta-ainetitterien määrittämiseksi tai viruksen kvantifioimiseksi on kuitenkin työläs, subjektiivinen ja aikaa vievä prosessi, varsinkin kun kyseessä on suuri määrä testejä. Testauksen helpottamiseksi kehitettiin ja validoitiin tässä tutkimuksessa kolorimetrinen viruksen neutralointi- ja TCID 50 -määritys, jossa käytettiin solujen elinkelpoisuutta mittaavaa kolorimetristä ainetta (3-(4,5-dimetyylitiatsol-2-yyli) Tr-2,5-difenyylitetratsolium-bromidia) (MTT). Vastaavia tavanomaisia määrityksiä käytettiin kultaisina standardeina. Vastaanottajan toimintaominaisuuksien analyysillä valittu OD-raja-arvo ≤0,53 pystyi erottamaan kuopat, joissa oli CPE, tarkasti kuopista, joissa ei ollut CPE:tä. Kolorimetristen määritysten suorituskyky- ja toistettavuusparametrit olivat vertailukelpoisia tavanomaisten määritysten kanssa. Kuvatut menetelmät voivat lyhentää testausaikaa diagnostisissa laboratorioissa ja parantaa samalla merkittävästi nykyisiä protokollia.

**Tulos**

Kätevä kolorimetrinen määritys sikojen epidemian ripuliviruksen ja neutraloivien vasta-aineiden kvantifioimiseksi.

**Esimerkki 1.2958**

Shigella spp. ovat patogeenisiä bakteereja, jotka aiheuttavat ihmisissä bakteeriperäistä punatautia tunkeutumalla paksusuolen ja peräsuolen limakalvoille, joissa ne aiheuttavat voimakkaan tulehduksen. Tässä tutkimuksessa analysoimme liukoisen PRR Pentraxin 3:n (PTX3), joka on keskeinen osa synnynnäisen immuniteetin humoraalista haaraa, roolia. Hiiret, jotka olivat saaneet intranasaalisesti S. flexneri -tartunnan, pelastettiin kuolemalta käsittelemällä niitä rekombinantti PTX3:lla. In vitro PTX3:lla on antibakteerinen aktiivisuus Shigellaa vastaan heikentämällä epiteelisolujen invaasiota ja edistämällä seerumin bakterisidistä aktiivisuutta. PTX3:a tuotetaan LPS-TLR4-stimulaation yhteydessä Shigellan A-lipidirakenteen mukaisesti. Tartunnan saaneiden potilaiden plasmassa PTX3:n määrä korreloi voimakkaasti oireiden vakavuuden kanssa. Nämä tulokset osoittavat PTX3:n olevan uusi toimija Shigellan patogeneesissä ja sen mahdollisen roolin shigelloosin torjunnassa. Lopuksi ehdotamme, että shigelloosipotilaiden plasman PTX3-taso voisi toimia infektion vakavuuden biomarkkerina. Liukoiset hahmontunnistusmolekyylit, PRM:t, ovat synnynnäisen immuniteetin humoraalisen haaran osia. Pitkä pentraksiini 3, PTX3, on prototyyppinen liukoinen PRM, jota tuotetaan vastauksena primaarisiin tulehdussignaaleihin. Shigella spp. on ihmisen enteropatogeeni, joka tunkeutuu paksusuolen ja peräsuolen limakalvoille ja aiheuttaa siellä haitallisen tulehduksen. Osoitamme, että PTX3 toimii ante-vasta-aineena ja edistää solunulkoisen Shigellan puhdistumista. Vastatoimena Shigella käyttää invasiivisuutta ja matalatulehduksellista LPS:ää kontrolloidakseen PTX3:n vapautumista infektoituneissa soluissa. Tämä tutkimus korostaa, että PLOS Pathogens | https://doi.

**Tulos**

Nestevaiheen PRR:n rooli solunsisäisen patogeenin torjunnassa: PTX3 Shigella-infektiossa

**Esimerkki 1.2959**

Taustaa: MScl-potilaat voidaan jakaa kahteen päätyyppiin: relapsoivaan, remissiiviseen (RR) MScl:ään (85-90 %) ja primaarisesti etenevään (PP) MScl:ään (10-15 %). Aivo-selkäydinnesteen (CSF) proteomiikka-analyysissä on havaittu useita proteiineja, jotka ovat koholla MScl-potilailla. Tässä tutkimuksessa pyrimme erityisesti erottamaan MScl:n PP- ja RR-alatyypit toisistaan vertailemalla aivoselkäydinproteiineja. Menetelmä/päälöydökset: CSF-näytteet (n = 31) käsiteltiin saman kvantitatiivisten massaspektrometristen mittausten protokollan mukaisesti, josta olemme raportoineet aiemmin. Verrattaessa PP MScl:n ja RR MScl:n välillä havaitsimme useita eri tavoin runsaasti esiintyviä proteiineja, kuten proteiini jagged-1 ja D-vitamiinia sitova proteiini. Proteiini jagged-1 oli yli kolme kertaa harvinaisempi PP MScl:ssä kuin RR MScl:ssä. D-vitamiinia sitovaa proteiinia havaittiin vain RR MScl -näytteissä. Nämä kaksi proteiinia validoitiin riippumattomilla tekniikoilla (western blot ja ELISA) eri tavoin runsaiksi molempien MScl-tyyppien välisessä vertailussa.

**Tulos**

Aivo-selkäydinnesteen vertailu relapsoivan remissioivan ja primaarisesti etenevän multippeliskleroosin proteomiikan avulla.

**Esimerkki 1.2960**

Hengitystieinfektio (RSV) on yleisin alempien hengitysteiden infektioiden ja sairaalahoidon syy imeväisillä. RSV-infektioiden aiheuttamasta valtavasta kliinisestä taakasta huolimatta tehokasta RSV-rokotetta ei ole vielä olemassa. CD8-T-solut välittävät viruksen puhdistumista ja antavat suojan sekundaarista RSV-infektiota vastaan. RSV-spesifiset CD8-T-solut voivat kuitenkin myös aiheuttaa immunopatologiaa, joka johtaa pahenevaan sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Monet CD8-T-solujen suorittamista keskeisistä tehtävistä ovat niiden tuottamien sytokiinien välittämiä. CD8-T-solut tuottavat IFN-γ:tä ja TNF:ää RSV-infektion jälkeen, ja ne vaikuttavat sekä viruksen poistumisen nopeutumiseen että immunopatologian induktioon. Immunopatologian estämiseksi immuunijärjestelmässä on käytössä säätelymekanismeja, jotka estävät CD8 T-solujen efektoritoimintoja infektion poistumisen jälkeen. Erilaisten sytokiinien, kuten IL-10:n ja IL-4:n, toiminnalla on ratkaiseva merkitys CD8 T-solujen efektoritoiminnan säätelyssä. Seuraavassa tarkastelemme nykyistä kirjallisuutta CD8-T-solujen vasteista ja niiden tuottamien sytokiinien toiminnoista RSV-infektion jälkeen. Lisäksi keskustelemme CD8-T-solujen aktivoitumisen ja efektoritoimintojen säätelystä eri sytokiinien vaikutuksesta. CD8-T-soluvaste RSV-infektioon RSV-infektion jälkeen dendriittisillä soluilla (DC) on ratkaiseva rooli naiivien CD8-T-solujen aktivoinnissa. DC-solut ilmentävät solupinnallaan MHC-luokan I molekyylejä, jotka sitovat virusantigeenin CD8 T-taudinaiheuttajille esitettäväksi.

**Tulos**

Sytokiinit ja CD8 T-solujen immuniteetti hengitystieinfektion aikana.

**Esimerkki 1.2961**

Biologinen monimuotoisuus ja maatalouden monimuotoisuus liittyvät elintarviketurvaan, koska ne vahvistavat kestävyyttään sekä ihmisen aiheuttamien että luonnollisten häiriöiden suhteen. Monissa luonnonjärjestelmissä on kuvattu, että luonnon monimuotoisuuden lisääminen parantaa stressinsietokykyä. Elintarviketuotannon monimuotoisuutta voidaan tarkastella seuraavilla kolmella tasolla: a) geneettinen monimuotoisuus, joka ilmenee tuotantoon valittavissa olevien lajikkeiden valikoimana; b) lajin monimuotoisuus, joka ilmenee laajan viljelykasvien valikoiman tuottamisena kullakin tilalla; ja c) laaja ekosysteemin monimuotoisuus, jota kuvaa tuotannon monimuotoisuus tilojen välillä ja laajemmassa elintarvikejärjestelmässä. Paikallisesti toimivien elintarviketuottajien ja -yrittäjien verkosto tarjoaa mahdollisuuden suureen monimuotoisuuteen kussakin verkoston vaiheessa, mikä lisää sopeutumiskykyä ja kykyä reagoida nopeasti häiriöihin. Väitämme, että tuotantotekniikat, joissa käytetään huolellisesti suunniteltuja monipuolisia istutuksia, kuten biointensiivinen viljely, lisäävät joustavuutta lisäämällä vedenkäytön tehokkuutta, satoa ja ravinteiden pidättämistä ja vähentämällä samalla tuholaisten ja patogeenien aiheuttamaa painetta. Esitämme mallin monipuolisesta, hajautetusta elintarvikejärjestelmästä Pohjois-Carolinan Piedmontissa ja analysoimme olemassa olevaa hajautettua verkostoa Etelä-Carolinassa sijaitsevan elintarvikekeskittymän toimesta. Näiden mallien avulla väitämme, että elintarvikeverkoston muutos voi lisätä paikallista elintarviketurvaa, koska elintarvikkeita on luotettavammin saatavilla siellä, missä niitä tarvitaan, ja koska se edistää paikallista kestävyyttä yhteisön talouskehityksen kautta. Elintarvikkeiden tuotanto- ja jakelujärjestelmien muuttamisella on useita tavoitteita: Kun satoa häviää, muut viljelykasvit osallistuvat edelleen kokonaissatoon, mikä vähentää nettotappiota. Monipuolinen tuotanto maatiloilla voi tukea hajautetumpaa elintarvikkeiden kokoajien, jalostajien ja markkinoiden verkostoa kuin nykyinen laajamittainen yhdistäminen. Lisäksi hajautettu elintarvikehuoltoverkosto, jota tuetaan monipuolisilla maataloustuotteilla, voi lisätä kestävyyttä, koska se tarjoaa tuottajille monipuoliset markkinat ja kuluttajille paremmat mahdollisuudet saada ruokaa, kun heillä on enemmän elintarvikevaihtoehtoja, samalla kun se lisää tarvetta ammattitaitoisille työpaikoille, jotka tukevat alueellista elintarviketeollisuutta.

**Tulos**

Kohti kestäviä elintarvikejärjestelmiä lisäämällä maatalouden monimuotoisuutta ja paikallisia hankintoja Carolinassa.

**Esimerkki 1.2962**

Taustaa: Filoviridae-heimoon kuuluva Ebolavirus-suku koostuu tällä hetkellä viidestä lajista. Kaikki lajit, Restonin ebolavirusta lukuun ottamatta, on löydetty Afrikasta ja ne ovat aiheuttaneet vakavia tauteja ihmisille. Lepakot on yhdistetty ebolaviruksen kantajiksi. Filippiineiltä löydetty Restonin ebolavirus on toistaiseksi ainoa Aasiassa tunnistettu ebolaviruslaji. Ei tiedetä, esiintyykö tätä virusta Kiinassa. Tulokset: Tässä tutkimuksessa kehitimme entsyymiin sidotun immunosorbenttimäärityksen (ELISA) ebolavirukselle käyttäen rekombinantti-nukleokapsidiproteiinia ja suoritimme viruksen serovalvontaa kiinalaisissa lepakkopopulaatioissa. Tuloksemme osoittivat ebolaviruksen vasta-aineiden esiintymisen 32:ssa 843:sta lepakkoseeruminäytteestä, ja 10:ssä 16:sta näytteestä vasta-aineet vahvistettiin edelleen western blot -analyysillä. Päätelmät: Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen raportti filovirusinfektiosta Kiinassa.

**Tulos**

Serologiset todisteet ebolavirusinfektiosta lepakoissa, Kiina

**Esimerkki 1.2963**

Vaikka lasten hengitystieoireyhtymävirusinfektiot (RSV) ovat yleisiä, RSV:n demografisista ja kliinisistä ominaisuuksista on vain vähän tietoa matalan ja keskitulotason maissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on kuvata viruksen etiologiaa, demografisia, epidemiologisia ja kliinisiä ominaisuuksia alle kaksivuotiaista lapsista, jotka joutuivat sairaalaan alempien hengitysteiden infektioiden (LRTI) vuoksi, keskittyen RSV:hen (esiintyvyys, kausiluonteisuus, alaryhmät, viruskuormitus) ja sen yhteyteen taudin vakavuuden kanssa. Prospektiivinen tutkimus alle kaksivuotiaiden lasten keskuudessa, jotka joutuivat sairaalaan LRTI:n vuoksi, tehtiin kahdessa lastensairaalassa Ho Chi Minh Cityssä Vietnamissa toukokuusta 2009 joulukuuhun 2010. Sosiodemografiset ja kliiniset tiedot sekä nenänielunäytteet kerättiin tutkimukseen osallistumisen ja kotiutumisen yhteydessä. Viruspatogeenien, RSV-kuorman ja alaryhmien tunnistamiseen käytettiin multiplex-reaaliaikaista RT-PCR:ää (13 virusta) ja kvantitatiivista RSV-RT-PCR:ää. 632 tapauksesta 48 prosenttia oli RSV-positiivisia. RSV-infektioita esiintyi nuorempana kuin kolmea muuta johtavaa virusinfektiota eli rinovirusta (RV), metapneumovirusta (MPV) ja parainfluenssavirusta (PIV-3), ja niitä esiintyi huomattavasti useammin ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. RSV-infektion kliininen vakavuusaste oli merkittävästi korkeampi kuin PIV-3:n, mutta ei RV:n tai MPV:n. Monimuuttuja-analyysissä RV-infektio oli merkittävästi yhteydessä vakavuuteen, kun taas RSV-infektio ei. RSV-infektioiden osalta viruskuormitus tai viruksen aiheuttamat samanaikaiset infektiot eivät olleet merkittävästi yhteydessä vakavuuteen. Nuori ikä ja kuume sairaalaan tullessa olivat merkittävästi yhteydessä sekä RSV- että LRTI-infektion vakavuuteen. RSV:n alaryhmän vallitsevuudessa havaittiin siirtymä kahden peräkkäisen sadekauden aikana, mutta se ei liittynyt vakavuuteen. Raportoimme alle kaksivuotiaiden sairaalahoitoon otettujen lasten LRTI:n etiologian, epidemiologiset ja kliiniset ominaisuudet sekä RSV:n ja LRTI:n vakavuuden riskitekijät. Sosiodemografiset tiedot, sairaushistoria ja kliiniset tiedot ilmoittautumisesta kotiutumiseen kirjattiin standardoituihin tapausraporttilomakkeisiin. Nenänielun pyyhkäisynäytteet ja EDTA-veri Respiratory Syncytial Virus and Other Viral Respiratory Infections in Children in below Two Years Old PLOS ONE |

**Tulos**

Alle kaksivuotiaiden lasten hengitystieoireyhtymävirus ja muut virusinfektiot Etelä-Vietnamissa 2009-2010: Kliiniset ominaisuudet ja taudin vakavuus

**Esimerkki 1.2964**

Sian A-ryhmän rotavirusta (GARV) pidetään tärkeänä eläinpatogeenina, koska sillä on taloudellisia vaikutuksia sikatalouteen ja koska se voi aiheuttaa heterologisia infektioita ihmisille. Tässä tutkimuksessa tutkittiin 475 ulostenäytettä 143 tilalta, jotka sijaitsivat kuudessa Etelä-Korean maakunnassa. RT-PCR ja pesäkkeinen PCR, joissa käytettiin GARV VP6 -geenille spesifisiä alukepareja, havaitsivat GARV-positiivisia reaktioita 182:ssa (38,3 %) ripuliperäisessä ulostenäytteessä. GARV-positiivisista ulosteista eristetyistä 98 sian GARV-kannasta analysoitiin G- ja P-genotyypit. Sekvenssi- ja fylogeneettisten analyysien perusteella G- ja P-genotyyppien vallitsevin yhdistelmä oli G5P[7], jota esiintyi 63 GARV-kannassa (64,3 %). Muut G- ja P-genotyyppien yhdistelmät olivat G8P[7] (16 kantaa [16,3 %]), G9P[7] (7 kantaa [7,1 %]), G9P[23] (2 kantaa [2,0 %]) ja G8P[1] (1 kanta [1,0 %]). G- tai P-genotyyppien vastineita ei määritetty kolmessa G5-, viidessä P[7]- ja yhdessä P[1]-kannassa. Mielenkiintoista oli, että fylogeneettinen analyysi osoitti, että kaikki korealaiset G9-kannat olivat läheisempää sukua VI-linjan sika- ja ihmisviruksille kuin muille GARV-linjoille (I-V) ja korealaisille ihmisen G9-kannoille (linja III). Nämä tulokset osoittavat, että sian GARV-infektiot ovat yleisiä ripuloivilla porsailla Etelä-Koreassa. Tartunnan saaneet kannat ovat geneettisesti erilaisia, ja niihin kuuluu homologisia (G5P[7]), heterologisia (G8P[1]) ja reassortantteja (G8P[7]) sekä uusia G9-GARV-kantoja. ß

**Tulos**

Korealaisten sikojen rotavirusten havaitseminen ja genotyypin määritys

**Esimerkki 1.2965**

Ebolavirus (EBOV) kulkeutuu isäntäsoluihin makropinosytoosin avulla, joka on huonosti tunnettu prosessi. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että solutekijöillä, jotka osallistuvat autofagiaan, evolutiivisesti konservoituneeseen reittiin, joka johtaa proteiiniaggregaattien ja organellien lysosomaaliseen hajoamiseen solustressin aikana, on myös merkitystä makropinosytoosissa. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että autofagiaan liittyviä proteiineja tarvitaan EBOV:n kulkeutumiseen solurunkoon. Beclin 1:n, autofagiaan liittyvän proteiini 7:n tai mikrotubulukseen assosioituneen proteiini 1A/B:n kevytketju 3B:n (LC3B) poistaminen soluista poisti EBOV:n sisäänoton, mikä johtui rakkulan muodostumisen estymisestä solun pinnalla. Sekä LC3B-I että LC3B-II olivat vuorovaikutuksessa makropinosyyttisten rakenteiden kanssa. Työmme osoittaa, että vaikka LC3B:n eri muodoilla on luontainen kyky assosioitua muodostuvien makropinosomien kanssa, LC3B-II on kriittinen makropinosyyttisten vesikkelien ja siten EBOV:n sisäistämisen kannalta solun pinnalta.

**Tulos**

The Journal of Infectious Diseases Autofagiaan assosioituneet proteiinit ohjaavat Ebola-viruksen sisäistämistä isäntäsoluihin.

**Esimerkki 1.2966**

Wenxiang-diagrammi on uusi kaksiulotteinen esitys, joka kuvaa hydrofobisten ja hydrofiilisten jäännösten sijoittumista a-heliksissä. Tässä tutkimuksessa kahden leusiinivetoketjulla varustetun kierteisen kelan (LZCC) rakenneproteiinin, cGKIa 1 À 59:n ja MBS CT35:n, hydrofobiset ja hydrofiiliset jäännökset on sijoitettu Wenxiang-kaavioihin heptadin toistomallin (abcdefg) n mukaisesti. Niiden wenxiang-kaaviot osoittavat selvästi, että samoilla toistokirjaimilla varustetut jäännökset sijaitsevat spiraalikaavioiden samalla puolella, jossa hydrofobisimmat jäännökset sijaitsevat a- ja d-kohdissa ja hydrofiilisimmät jäännökset b-, c-, e-, f- ja g-polaarialueilla. Dimetrisen LZCC:n wenxiang-kaaviot voidaan esittää kahden monomeerisen wenxiang-kaavion yhdistelmänä, ja kahden LZCC:n (tetrameerin) kompleksirakenteiden wenxiang-kaaviot voidaan myös koota käyttämällä kahta paria niiden wenxiang-kaavioita. Lisäksi vertaamalla cGKIa 1 À 59:n ja MBS CT35:n wenxiang-kaavioita cGKIa 1 À 59:n ja MBS CT35:n välinen vuorovaikutus vaikuttaa heikommalta. Analysoimalla cGKIa 1 À 59:n wenxiang-diagrammia. ÁMBS CT42-kompleksirakennetta, ehdotetaan, että cGKIa 1 À 59:n ja MBS CT42:n välisen vuorovaikutuksen vaikutuspiiriin kuuluvat jäännökset sijaitsevat LZCC-rakenteen asemissa d, a, e ja g. Nämä havainnot ovat yhdenmukaisia aiempien NMR-tulostemme kanssa. NMR-spektroskopian sisällyttäminen LZCC-rakenteiden wenxiang-kaavioihin voi tarjota uusia näkemyksiä dimeeristen, trimeeristen ja tetrameeristen coiled-coil -rakenteiden välisistä vuorovaikutusmekanismeista.

**Tulos**

LZCC-proteiinin jäännösten sijoittelu wenxiang-kaaviossa antaa uusia tietoja proteiini-proteiini-vuorovaikutusmekanismista

**Esimerkki 1.2967**

Tutkimuksen tavoite: Kortikosteroidihoidon tehokkuus- ja turvallisuusprofiilien tutkiminen vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) sairastavilla potilailla. Suunnittelu: Guangzhoussa Kiinassa joulukuun 2002 ja kesäkuun 2003 välisenä aikana hoidetuista 1278 SARS-tapauksesta neljäsataa täytti Maailman terveysjärjestön vahvistamat diagnostiset kriteerit SARSin vahvistettua tunnistamista varten. Heidän joukossaan kriittisen SARSin diagnoosi määriteltiin SARS-ohjeiden kriteerien mukaisesti, joihin sisältyi alhainen hapetusindeksi (OI) [< 300 mmHg]. Näiden potilaiden tietoja, jotka haettiin tietokannasta, analysoitiin takautuvasti logistisella regressiolla ja Cox-regressiolla kortikosteroidihoidon vaikutuksesta kuolemaan, sairaalahoitopäiviin ja komplikaatioiden esiintymiseen. Tulokset: Tutkituista 401 SARS-potilaasta 147 potilasta 249:stä ei-kriittisestä potilaasta (59,0 %) sai kortikosteroideja (keskimääräinen vuorokausiannos 105,3 ؎ 86,1 mg) [؎ SD], ja kaikki selvisivät taudista; 121 potilasta 152:sta kriittisestä potilaasta (79,6 %) sai kortikosteroideja keskimääräisellä vuorokausiannoksella 133,5 ؎ 102,3 mg, ja 25 kuoli. Näiden 401 vahvistetun tapauksen analyysi ei osoittanut kortikosteroidin hyötyjä kuolemantapauksiin ja sairaalahoitopäiviin. Kun kuitenkin keskityttiin 152 kriittiseen SARS-tapaukseen, näiden loppupisteiden kanssa korreloivat tekijät, jotka osoitettiin yksimuuttuja-analyysissä, olivat kortikosteroidin käyttö, ikä, jäykkyys puhkeamishetkellä, sekundaariset hengitystieinfektiot, keuhkojen rytmihäiriöt, OI:n luokitus ja invasiivisen ventilaation käyttö. Mahdollisten sekoittavien tekijöiden korjaamisen jälkeen kortikosteroidihoidon osoitettiin edistävän alhaisempaa kokonaiskuolleisuutta, välitöntä kuolleisuutta ja lyhyempää sairaalahoitoaikaa (p < 0,05). Komplikaatioiden ilmaantuvuus oli merkittävästi yhteydessä invasiivisen ventilaation tarpeeseen mutta ei kortikosteroidien käyttöön. Päätelmät: Tämä Guangzhoun retrospektiivinen tutkimus osoitti, että kortikosteroidin asianmukainen käyttö vahvistetussa kriittisessä SARSissa johti alhaisempaan kuolleisuuteen ja lyhyempään sairaalahoitoaikaan, eikä siihen liittynyt merkittävää sekundaarista alempien hengitysteiden infektiota ja muita komplikaatioita.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän hoito glukosteroideilla\* Guangzhoun kokemukset

**Esimerkki 1.2968**

Taustaa: Enterovirus 71 (EV71) on erittäin tarttuva taudinaiheuttaja, jolla on etiologinen rooli käsi-, suu- ja sorkkataudeissa. Siihen liittyy vakavia neurologisia komplikaatioita, ja se on aiheuttanut merkittäviä kuolemantapauksia viimeaikaisissa laajamittaisissa taudinpurkauksissa. Tällä hetkellä EV71:tä vastaan ei ole saatavilla tehokasta rokotetta tai erityistä kliinistä hoitoa. Menetelmät: Muokkaamattomat 21 nukleotidin pienet häiritsevät RNA:t (siRNA:t) ja klassiset 2 0 -modifioidut (2 0 -O-metylaatio tai 2 0 -fluorimodifikaatio) siRNA:t suunniteltiin kohdistumaan EV71-genomin erittäin konservoituneeseen 5 0 siirtymättömään alueeseen (UTR), ja niitä käytettiin EV71:n vastaisina aineina. SiRNA:iden aiheuttaman spesifisen viruksen eston arvioimiseksi tehtiin reaaliaikainen TaqMan RT-PCR, Western blot -analyysi ja plakkitestejä. Tulokset: Rabdomyosarkooma (RD) -solujen transfektio EV71:n genomiseen 5 0 UTR:ään kohdistuvilla siRNA:illa viivästytti ja lievitti merkittävästi EV71-infektion sytopaattisia vaikutuksia ja lisäsi solujen elinkelpoisuutta EV71-infektoituneissa RD-soluissa. Estävä vaikutus EV71:n replikaatioon oli sekvenssispesifinen ja annosriippuvainen, ja viruksen RNA:n, VP1-proteiinin ja virustitterin määrä väheni merkittävästi. Asianmukaiset 2 0 -modifioidut siRNA:t osoittivat samanlaista RNA-interferenssi (RNAi) -aktiivisuutta, mutta niiden seerumivakaus oli huomattavasti lisääntynyt verrattuna modifioimattomiin vastineisiin. Päätelmät: Erittäin konservoituneessa 5 0 UTR:ssä tunnistettiin sekvenssejä, jotka voidaan kohdistaa EV71:n replikaation tehokkaaseen estämiseen RNAi-strategioiden avulla. Asianmukaiset 2 0 -modifioidut siRNA:t tarjoavat lupaavan lähestymistavan siRNA:iden optimoimiseksi, jotta voidaan ylittää RNAi-pohjaisten viruslääkehoitojen esteet laajempaa käyttöä varten.

**Tulos**

Erittäin konservoitunut 5' kääntämätön alue tehokkaana kohteena Enterovirus 71:n replikaation estämisessä muokkaamattomilla ja sopivilla 2'-modifioiduilla siRNA:illa.

**Esimerkki 1.2969**

Helicobacter pylori, ihmisen mahalaukun patogeeni, joka aiheuttaa kroonista gastriittia ja pohjukaissuolihaavatautia, on löydetty suurina määrinä mahalaukun limageelikerroksesta. Ihmisen mahamehusta erotettuja ja eri paksusuolen alueilta eristettyjä muskiinivalmisteita tutkittiin niiden kyvyn estää H. pylorin hemagglutinaatiota, ja pääpaino oli bakteerin sialiinihaposta riippuvaisten hemagglutiniinien roolin arvioinnissa mahalaukun kolonisaatiossa. Mukiinit osoittivat suurta inhiboivaa aktiivisuutta H. pylori -bakteeria kohtaan, mikä väheni merkittävästi sen jälkeen, kun sialiinihapot oli poistettu mukiineista. Naudanmaidosta peräisin olevien suurimolekyylimassaltaan suurten muskiinien kaltaisten komponenttien inhiboiva teho oli verrattavissa mahalaukun mukiineista saatuihin tehoihin, mikä viittaa niiden mahdolliseen rooliin H. pylori -infektion ehkäisyssä. z.

**Tulos**

Helicobacter pylori -bakteerin sialiinihappospesifisen hemagglutinaation estäminen ihmisen ruoansulatuskanavan limakalvoilla ja maidon glykoproteiineilla.

**Esimerkki 1.2970**

Miten voimme tehokkaasti ennustaa yhdisteen biologisen toiminnan? Ongelma on perustavanlaatuisen tärkeä, koska näin saatu tieto voi auttaa ymmärtämään monia biologisia perusprosesseja ja antaa hyödyllisiä vihjeitä lääkesuunnittelua varten. Tässä tutkimuksessa kehitettiin kemiallis-kemiallisten vuorovaikutusten tietoihin perustuva uusi menetelmä, jonka avulla voidaan tunnistaa, mihin seuraavista yhdestätoista aineenvaihduntareittiluokasta kysytty yhdiste voi osallistua: (Xenobiotics Biodegradation and Metabolism. Havaittiin, että menetelmän 5-kertaisen ristiinvalidointitestin avulla 3 137 yhdisteestä koostuvalla vertailutietoaineistolla saavutettu kokonaisonnistumisprosentti oli 77,97 %, mikä on paljon korkeampi kuin 10,45 %, joka on satunnaisarvioiden avulla saavutettu vastaava onnistumisprosentti. Lisäksi, jotta voidaan käsitellä tilannetta, jossa jotkin yhdisteet voivat olla osallisina useammassa kuin yhdessä aineenvaihduntareittiluokassa, tässä esitelty menetelmä kykenee tarjoamaan sarjan potentiaalisia aineenvaihduntareittiluokkia, jotka on järjestetty niiden todennäköisyyden alenevaan järjestykseen kullekin kyselyyn liittyvälle yhdisteelle. Lisäksi menetelmää sovellettiin myös 5 549 sellaisen yhdisteen ennustamiseen, joiden aineenvaihduntatien luokat eivät ole tiedossa. Mielenkiintoista on, että näin saadut tulokset ovat varsin johdonmukaisia muiden tutkijoiden raporttien perusteella tehtyjen päätelmien kanssa. Odotettavissa on, että kemiallis-kemiallisia vuorovaikutustietoja jatkuvasti lisääntyessä nykyisen menetelmän tehoa ja tarkkuutta parannetaan entisestään, jotta siitä tulisi hyödyllinen täydentävä väline, jolla voidaan merkitä karakterisoimattomia yhdisteitä niiden biologisten toimintojen perusteella.

**Tulos**

Muiden sekundaarimetaboliittien biosynteesi

**Esimerkki 1.2971**

Kuoriproteiineista peräisin olevien peptidien on osoitettu estävän proteiini-proteiini-interaktioita viruksen kalvofuusioprosessissa, ja näin ollen niillä on hyvät mahdollisuudet kehittyä tehokkaiksi viruslääkkeiksi. Kuoriproteiineja on kolmea eri tyyppiä, joilla kullakin on erilainen rakenne. Vaikka tarkka fuusiomekanismi on edelleen hämärän peitossa, on ehdotettu, että kolmella viruksen fuusioproteiiniluokalla on samanlainen mekanismi kalvon fuusioinnissa. Yhteisen toimintamekanismin ansiosta on mahdollista korreloida itsestään peräisin olevien peptidi-inhibiittoreiden ominaisuuksia niiden vaikutusten kanssa. Tässä kehitimme tukivektorikone-mallin, jossa käytimme syöttöominaisuuksina itsestään peräisin olevien peptidi-inhibiittorien sekvenssipohjaisia tilastollisia pistemääriä korreloimaan niiden toiminnan kanssa. Mallin ennustustarkkuus oli 92 % ja Matthew'n korrelaatiokerroin 0,84, mikä on selvästi parempi kuin fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia ja aminohappojen hajoamista syötteenä käyttävien mallien. Ennustava tukivektorikone-malli kuoriproteiinien itsestään peräisin oleville peptideille olisi hyödyllinen kehitettäessä viruksen fuusioprosessiin kohdistuvia viruksen vastaisia peptidi-inhibiittoreita. \* Lihavoituja sekvenssejä käytettiin 75p+75n-koulutusjoukossa; muita sekvenssejä käytettiin 26p+26n-testijoukossa.

**Tulos**

Peptidi-inhibiittoreiden tunnistaminen tukivektorikonetta käyttäen

**Esimerkki 1.2972**

Hiiren hepatiittivirus, koronavirus, pelastettiin latentisti infektoituneista hiiren neuroblastoomasoluista polyetyleeniglyeolin aiheuttamalla fuusioinnilla läpäiseviin soluihin. Eristetyt virukset kasvoivat yhtä suuriksi tai suuremmiksi tittereiksi kuin vanhempien JHM-virus 39 tuuman lämpötilassa, mutta niiden replikaatio oli rajoitettu 32 tuuman lämpötilassa, joten ne olivat kylmälle herkkiä mutantteja. Kumpikaan isolaatti ei syntetisoinut RNA:ta epäsuotuisassa lämpötilassa (32"), ja lämpötilasiirtokokeet osoittivat, että rajoittava kylmäherkkä replikaatiovaihe tapahtui viruksen varhaisen toiminnan aikana. Isolaatit eivät pystyneet täydentämään toisiaan 32":n lämpötilassa. Vaikka kunkin mutantin ja JHM-alkuperäviruksen samanaikainen infektio johti usein molempien infektoivien virusten saantojen vähenemiseen, interferenssiä ei voitu osoittaa vakuuttavasti. Molemmat mutantit olivat termostabiilisempia kuin JHM-alkuperävirus, ja ne voitiin erottaa toisistaan ja JHM-alkuperäviruksesta niiden lämpöinaktivaatiokinetiikan perusteella. Isolaatit saatiin yksisoluklooneista, ja siksi niiden oletettiin olevan homogeenisia; yhden (S-3JHM) lämpöinaktivaatio osoitti kuitenkin, että mahdollisesti on olemassa toinen populaatio. Kustakin isolaatista valmistettujen viruksen alikloonien havaittiin myös olevan termisesti stabiileja ja säilyttävän kylmäherkkyysviruksen. Mitään merkkejä S-3JHM-viruksen toisesta populaatiosta ei havaittu.

**Tulos**

Kylmäherkkien hiiren hepatiittiviruksen mutanttien karakterisointi, jotka on pelastettu latentisti infektoituneista soluista solufuusion avulla.

**Esimerkki 1.2973**

Taustaa: Chandipura-virus (CHPV) on noussut osissa Intiaa enkefaliittia aiheuttavaksi taudinaiheuttajaksi sekä epidemian että sporadisten tautien muodossa. Tämä lastentauti etenee nopeasti ja johtaa 55-75 prosentin kuolleisuuteen. Koska spesifistä hoitoa ei ole, arvioitiin RNA-interferenssin (RNAi) tehokkuutta. Menetelmät ja tulokset: Arvioitiin synteettisen lyhyen häiritsevän RNA:n (siRNA) tai lyhyen hiusneula-RNA:n (shRNA) tehoa hiirten suojaamisessa CHPV-infektiolta. Kohdegeeneiksi valittiin P- ja M-geenit ensisijaisesti siksi, että ensin mainituilla on tärkeä rooli viruksen replikaatiossa ja jälkimmäisillä on tappava luonne. Geenien vaimentamisen arvioinnissa käytettiin reaaliaikaista yksivaiheista RT-PCR:ää ja plakkitestiä. Käyttämällä pAcGFP1N1-CHPV-P:tä osoitimme, että P-2 siRNA oli tehokkain vähentämään P-geenin ilmentymistä in vitro. Molemmat kvantitatiiviset määritykset dokumentoivat 2 login vähennyksen virustitterissä, kun P-2, M-5 tai M-6 siRNA:t transfektoitiin 2 tuntia infektion jälkeen (PI). Näiden siRNA:iden käyttö yhdessä ei lisännyt tehokkuutta. P-2 siRNA:n todettiin sietävän neljää epäsuhtaa keskuksessa. Viiteen eri shRNA:han verrattuna P-2 siRNA oli tehokkain CHPV:n replikaation estämisessä. Pidentynyt eloonjääminen havaittiin, kun hiiriä, jotka infektoitiin kallonsisäisesti 100 LD 50 CHPV:llä, hoidettiin samanaikaisesti kationisen lipidikompleksin sisältävällä 5 mg:lla P-2 siRNA:ta. Infektio 10 LD 50:llä ja hoito kahdella siRNA-annoksella ensin samanaikaisesti ja toisella 24 tunnin PI-annoksella johti 70 prosentin eloonjäämiseen. Eloonjääneillä hiirillä todettiin 4 logia vähemmän CHPV-tiittereitä aivoissa ilman histopatologisia muutoksia tai vasta-ainevastausta. P-2 siRNA:lla käsiteltyjen hiirten geeniekspressioprofiilit eivät osoittaneet interferonivastetta. SiRNA:n ensimmäinen annos 2 tunnin tai 4 tunnin PI-annoksella ja toinen annos 24 tunnin PI-annoksella johti 40 %:n ja 20 %:n eloonjäämiseen, mikä viittaa mahdollisiin sovelluksiin hoidossa. Tulokset korostavat siRNA:n terapeuttista potentiaalia nopean ja kuolemaan johtavan Chandipura-enkefaliitin hoidossa.

**Tulos**

P-geenin siRNA:n kallonsisäinen anto suojaa hiiriä tappavalta Chandipura-viruksen enkefaliitilta.

**Esimerkki 1.2974**

26 Aiemmat havainnot Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) 27 sukulaisviruksista lepakoissa ja Tylonycteris-BatCoV HKU4-piikkiproteiinin kyky käyttää 28 MERS-CoV-reseptoria, ihmisen dipeptidyylipeptidaasi 4 hDPP4:ää, viittaavat siihen, että MERS-CoV:n alkuperä on lepakko. 28 MERS-CoV:n alkuperä on lepakko. Kehitimme 12 primaarista lepakkosolulinjaa seitsemästä lepakkolajista, mukaan lukien 30 Tylonycteris pachypus, Pipistrellus abramus ja Rhinolophus sinicus (Tylonycteris-31 BatCoV HKU4:n, Pipistrellus-BatCoV HKU5:n ja SARS:iin liittyvän CoV:n isännät), ja testasimme niiden 32 herkkyyttä MERS-CoV:lle, SARS-CoV:lle ja ihmisen koronavirukselle 229E (HCoV-229E). 33 Viisi solulinjaa, mukaan lukien P. abramus ja R. sinicus mutta ei T. pachypus -solut, olivat herkkiä 34 ihmisen MERS-CoV EMC/2012:lle. Kolme testattua kamelin MERS-CoV-kantaa osoitti kuitenkin 35 erilaista infektiivisyyttä, ja vain kaksi kantaa pystyi infektoimaan kolme ja yksi solulinja 36. SARS-CoV voi lisääntyä vain R. sinicus -soluissa, kun taas HCoV-229E ei voi 37 lisääntyä missään lepakkosoluissa. Lepakoiden dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP4) sekvenssit olivat läheistä sukua 38 ihmisen ja kädellisten sekvensseille, mutta ne erosivat dromedaarin DPP4-sekvenssistä. MERS-CoV:n piikkiproteiiniin sitoutumisen kannalta kriittiset 39 jäännökset olivat pääosin konservoituneita lepakoiden DPP4:ssä. DPP4 40 ilmentyi viidessä MERS-CoV:lle alttiissa lepakkosolussa, ja sen mRNA 41 -ekspressiotaso oli merkittävästi korkeampi kuin ei-alttiissa soluissa (P=0,0174), mikä tukee sitä, että DPP4 42 -ekspressio on kriittinen MERS-CoV-infektion kannalta lepakoissa. T. pachypus 43 DPP4:n yliekspressio ei kuitenkaan antanut MERS-CoV-herkkyyttä T. pachypus -soluissa, mikä viittaa siihen, että muut solutekijät 44 vaikuttavat viruksen replikaatioon. MERS-CoV:n laajan solutrooppisuuden pitäisi 45 kannustaa tutkimaan edelleen sukulaisvirusten isännän monimuotoisuutta sen esi-isien alkuperän tunnistamiseksi. 46 47 Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty. Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. . https://doi.org/10.1101/326538 doi: bioRxiv preprint Olemassa olevat todisteet viittaavat siihen, että MERS-CoV saattaa olla peräisin lepakoista. Erityisesti 49 Tylonycteris-BatCoV HKU4-piikkiproteiinin osoitettiin hyödyntävän MERS-CoV-reseptoria, ihmisen 50 dipeptidyylipeptidaasi 4:ää (DPP4). Ymmärtääksemme paremmin MERS-CoV:n mahdollisia infektiivisyyksiä 51 lepakoissa kehitimme 12 primaarista lepakkosolulinjaa seitsemästä lepakkolajista, mukaan luettuina Tylonycteris 52 pachypus ja Rhinolophus sinicus (Tylonycteris-BatCoV HKU4:n ja SARSiin liittyvän 53 CoV:n isäntä). MERS-CoV osoitti paljon laajempaa solutrooppisuutta kuin SARS-CoV 54 ja HCoV-229E, sillä se pystyi infektoimaan viisi solulinjaa, mukaan luettuna R. sinicus, mutta ei T. pachypus 55 -soluja. Lepakon ja ihmisen DPP4-geenien läheinen fylogeneettinen suhde tuki 56 MERS-CoV:n kykyä infektoida lepakkosoluja, ja DPP4:n ilmentyminen näytti olevan kriittinen MERS-57 CoV:n replikaatiolle. T. pachypus -lajin DPP4:n yliekspressio ei kuitenkaan antanut MERS-CoV 58 -herkkyyttä T. pachypus -lajin soluissa. MERS-CoV:n laaja solutrooppisuus saattaa heijastaa MERS-CoV:hen liittyvien virusten 59 isännän moninaisuutta ja antaa tietoa sen esi-isien alkuperästä. 60 61 Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

MERS- ja SARS-koronavirusten replikaatio lepakkosoluissa tarjoaa tietoa niiden 1 esi-isien alkuperästä 2 3

**Esimerkki 1.2975**

Tavoitteet: Tavoitteena oli kuvata aiheuttajia ja kliinisiä ominaisuuksia aikuisilla avohoitopotilailla, joilla oli ylähengitystieoireita vuoden 2009 H1N1-pandemian aikana, ja arvioida kliinisessä käytännössä käytettyjä tapausmäärittelyjä. Menetelmät: Elokuun ja joulukuun 2009 välisenä aikana mukaan otettiin 964 oireilevaa aikuista avohoitopotilasta. RT-PCR:llä osoitettiin seuraavat taudinaiheuttajat: influenssa A (H1N1) ja B, parainfluenssa 1e4, adenovirus, hengitystieinfektiovirus, ihmisen rinovirus, ihmisen metapneumovirus, ihmisen koronavirus (OC43, 229E, NL63), Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae ja Legionella species. Hollantilaisen GHOR:n, amerikkalaisen CDC:n ja WHO:n sekä brittiläisen HPA:n tapausmäärittelyt arvioitiin. Tulokset: Hengitystiepatogeeni havaittiin 41 prosentissa tutkituista potilasnäytteistä; influenssa A (H1N1) ja ihmisen rinovirus havaittiin 16 prosentissa. Influenssatapausten kliininen taudinkuva oli huomattavasti vakavampi verrattuna rinovirustapauksiin tai negatiivisesti testattuihin tapauksiin. Testin ominaisuudet olivat lähes samanlaiset kaikkien neljän tapausmäärittelyn osalta, ja niiden keskimääräinen herkkyys oli 66 prosenttia, spesifisyys 70 prosenttia, positiivinen ennustearvo 34 prosenttia ja negatiivinen ennustearvo 90 prosenttia. Päätelmät: Influenssa A (H1N1) ja ihmisen rinovirus olivat tärkeimmät hengitystiesairauksien aiheuttajat. Vuoden 2009 H1N1-pandemia Amsterdamissa eteni lievästi. Neljän eri kliinisen tapausmäärittelyn testiominaisuudet näyttivät vertailukelpoisilta mutta melko hyödyttömiltä.

**Tulos**

Aikuisten avohoitokokemukset vuoden 2009 H1N1-pandemiasta: Kliininen kulku, taudinaiheuttajat ja tapausmäärittelyjen arviointi

**Esimerkki 1.2976**

Kalikivirus Rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) on Australiassa laajalti käytetty biologinen torjunta-aine luonnonvaraisten eurooppalaisten kani-populaatioiden (Oryctolagus cuniculus) hallintaan. Laajalle levinnyt lauman immuniteetti rajoittaa kuitenkin nykyisin käytetyn kannan, CAPM V-351, tehokkuutta. Tämän ongelman ratkaisemiseksi kehitimme kokeellisen alustan uusien RHDV-kantojen valintaa ja karakterisointia varten. Koska RHDV ei lisäänny soluviljelmissä, virusvariantit valittiin syöttämällä erittäin virulentti RHDV:n kenttäisolaatti sarjaan immunologisesti naiiveille laboratoriokaneille, jotka oli passiivisesti immunisoitu 18-24 tuntia haasteesta neutraloivalla monoklonaalisella vasta-aineella. Seitsemän läpikäynnin jälkeen viruspopulaatioon vakiintui kaksi aminohapposubstituutiota kapsidiproteiinin P2-domeenissa. Lisäksi viruspolymeraasin koodaavassa sekvenssissä esiintyi synonyyminen substituutio, joka säilyi myös kaikissa seuraavissa läpikäynneissä. Nämä havainnot osoittavat, että RHDV:n evoluutiota voidaan kokeellisesti manipuloida siten, että valitaan virusvariantteja, joilla on muuttuneita fenotyyppejä, tässä tapauksessa osittainen immuunipako.

**Tulos**

In vivo -järjestelmä kanin verenvuototautiviruksen ohjattua kokeellista evoluutiota varten.

**Esimerkki 1.2977**

DNA-rokotukset ovat herättäneet suurta kiinnostusta siitä lähtien, kun ne löydettiin 1990-luvulla, koska niillä voidaan saada aikaan sekä humoraalinen että soluvälitteinen immuunivaste. DNA-rokotteet koostuvat DNA-plasmidista, joka sisältää transgeenin, joka koodaa patogeenin kohdeproteiinin sekvenssiä eukaryoottisen promoottorin valvonnassa. Tämä vallankumouksellinen teknologia on osoittautunut tehokkaaksi eläinmalleissa, ja neljä DNA-rokotevalmistetta on äskettäin hyväksytty eläinlääkinnälliseen käyttöön. Vaikka DNA-rokotteita bakteeri-infektioita vastaan on testattu vain vähän, tulokset ovat rohkaisevia. Monipuolisuutensa, turvallisuutensa ja yksinkertaisuutensa ansiosta nämä rokotteet voidaan kohdistaa useampiin eri organismeihin, mikä osoittaa niiden mahdolliset edut kansanterveydelle. Tässä artikkelissa kuvataan DNA-rokotteiden vaikutusmekanismia ja niiden mahdollista käyttöä bakteeri-infektioiden torjunnassa. Lisäksi siinä esitetään ajantasainen yhteenveto immunogeenisuuden parantamiseen käytetyistä menetelmistä koodonien optimoinnista ja adjuvanttien käytöstä jakelutekniikoihin, kuten elektroporaatioon ja nanohiukkasten käyttöön. Avainsanat bakteerirokote; solulliset ja humoraaliset immuunivasteet; DNA-rokote; molekulaariset adjuvantit Ajat ovat muuttuneet siitä, kun Edward Jenner immunisoi James Phippsin isorokkoa vastaan vuonna 1796 ja loi sen, mikä vuosia myöhemmin tuli tunnetuksi rokotteena [1] . Molekyylibiologia ja mikrobiologia ovat auttaneet lääketieteellistä tutkimusta kehittämään rokotteita tartuntatauteja, syöpää, allergioita ja autoimmuunisairauksia vastaan, kun ensimmäisistä elävistä heikennetyistä tai tapetuista rokotteista 1990-luvun alussa alkaneeseen DNA-rokotteiden aikakauteen on saatu aikaan nopeita ja voimakkaita immuunivasteet tai luotu immuunisietokykyä [2] . Jennerin ensimmäisestä rokotteesta tähän päivään asti Yhdysvalloissa on ollut yli 60 lisensoitua rokotetta. Rokotteita on monenlaisia: tapettuja mikro-organismeja, eläviä heikennettyjä mikro-organismeja, alayksiköitä, konjugaattirokotteita tai toksoideja. Vaikka Yhdysvalloissa ei ole FDA:n hyväksymiä DNA-rokotteita ihmisille, ne ovat uusin kehitteillä oleva rokotealusta, ja niillä on jo menestystä eläinlääketieteessä [3] [4] [5] [6] [7] [8] .

**Tulos**

DNA-rokotteet bakteeri-infektioiden torjumiseksi NIH Public Access (NIH:n julkinen saatavuus)

**Esimerkki 1.2978**

Taustaa. Zikaviruksen (ZIKV) leviämistä on raportoitu 67 maassa/alueella Oseanian alueella ja Amerikassa vuodesta 2015 lähtien, minkä vuoksi Maailman terveysjärjestö (WHO) julisti ZIKV:n helmikuussa 2016 kansainvälisesti merkittäväksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi, koska sillä on vahva yhteys lääketieteellisiin komplikaatioihin, kuten mikrokefaliaan ja Guillain-Barrén oireyhtymään (GBS). ZIKV:n ajallisesta leviämismallista ja leviämismahdollisuuksista eri puolilla maailmaa on kuitenkin edelleen huomattavia tietovajeita. Menetelmät. Käytämme fenomenologista mallia selvittääksemme ZIKV:n ajallisia malleja ja leviämismahdollisuuksia eri maissa/alueilla sovittamalla mallia Oseanian alueen Yapin saarelta ja Ranskan Polynesiasta saatuihin Zika-tapaustietoihin sekä 11 maahan/alueelle, joista on vahvistettu tapaustiedot, Kolumbia, Ecuador, Ranskan Guayana, Guadeloupe, Guatemala, Meksiko, Nicaragua, Panama, Puerto Rico, Saint Martin, Suriname ja Kolumbia, jotta voidaan määrittää tartuntojen aallot kussakin maassa/alueella ja arvioida vastaava perusmonistumisluku R 0 . Tulokset. Kuusi näistä aikasarjatietoaineistoista johti tilastollisesti merkitsevään mallin sovittamiseen vähintään yhden raportoitujen tapausten aallon osalta, nimittäin Ranskan Polynesia, Kolumbia, Puerto Rico, Guatemala, Suriname ja Saint Martin. Kuitenkin vain Kolumbiassa ja Guatemalassa oli kaksi aaltoa tapauksia, kun taas muilla oli vain yksi aalto. Kolumbian toisen aallon ja Surinamen yhden aallon ajalliset mallit ovat hyvin samankaltaisia, ja käännekohtia erottaa toisistaan vain viikko. Lisäksi Kolumbian, Guatemalan ja Surinamen, jotka kaikki ovat maalla asuvia väestöjä, keskimääräiset R 0 -arviot vaihtelevat välillä 1,05-1,75, kun taas Ranskan Polynesian, Puerto Ricon ja Saint Martinin saariväestön R 0 -arvioiden keskiarvot ovat huomattavasti alhaisemmat, vaihteluväli 5,70-6,89. Sovelsimme Richardsin mallia myös Ranskan Polynesian kuudesta pääsaaristosta saatuihin Zika-tapaustietoihin, mikä viittaa siihen, että tautipesäke puhkesi kaikissa kuudessa saaristopopulaatiossa samaan aikaan, vaikkakin eri huippuajankohtana, ja keskimääräinen R 0 -arvo vaihtelee välillä 3,09-5,05. Keskustelu. Käyttämällä samaa mallinnusmenetelmää havaitsimme tässä tutkimuksessa merkittävän eron tarttuvuuden välillä (R 0 :lla mitattuna) saaristopopulaatioissa verrattuna maalla sijaitseviin maihin/alueisiin, mikä mahdollisesti viittaa maantieteellisen heterogeenisuuden tärkeään rooliin vektorivälitteisten tautien leviämisessä ja sen tulevassa kehityksessä, mikä edellyttää lisäseurantaa. Tuloksellamme voi olla vaikutuksia suunniteltaessa interventio- ja torjuntapolitiikkoja, jotka on suunnattu saariväestölle ja maalla asuville väestöille.

**Tulos**

Zikaviruksen (ZIKV) taudinpurkausten ajalliset mallit ja maantieteellinen heterogeenisuus Ranskan Polynesiassa ja Keski-Amerikassa.

**Esimerkki 1.2979**

Uuden lehden, Biosafety and Health, julkaiseminen tarjoaa minulle ainutlaatuisen tilaisuuden kertoa laboratorioiden bioturvallisuuden edistymisestä Kiinassa ja panoksestani tällä alalla viimeisten 30 vuoden aikana. Vuonna 2003 puhjenneen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän aiheuttaman epidemian jälkeen Kiina on rakentanut eri tasoilla toimivien korkean tason bioturvallisuuslaboratorioiden ensisijaisen verkoston ja perustanut bioturvallisuuden asiantuntijaryhmän. Lisäksi on laadittu ja julkaistu useita LB:n hallinnointia koskevia asiakirjoja, kuten lakeja, asetuksia, standardeja ja ohjeita. Tämä vähitellen kypsyvä bioturvallisuusjärjestelmä on ollut keskeisessä asemassa uusien tartuntatautien torjunnassa ja ennaltaehkäisyssä sekä tutkimuksessa, mikä puolestaan edistää kansanterveyttä. Viime vuosina myös Kiinan ja muiden maiden välinen kansainvälinen yhteistyö on kiihtynyt. Näistä saavutuksista huolimatta meillä on edelleen monia haasteita ja mahdollisuuksia paikallistalouden alalla. LB:n kestävä kehitys edellyttää koko yhteiskunnan yhteisiä ponnisteluja ja jatkuvaa kansainvälistä yhteistyötä maailmanlaajuisen kansanterveyden turvaamiseksi.

**Tulos**

Laboratorioiden bioturvallisuus Kiinassa: menneisyys, nykyisyys ja tulevaisuus-NC-ND lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.2980**

Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV) on uuden maailman alfavirus, joka voi aiheuttaa useita keskushermoston sairauksia, kuten enkefaliittia ja aivokalvontulehdusta. VEEV:n genomi koodaa 4 ei-rakenteellista proteiinia (nsP), joista nsP3 sisältää Macro-domeenin. Makrodomeeneja (MD) esiintyy itsenäisinä proteiineina tai suurempien proteiinien sisällä viruksissa, bakteereissa ja eukaryooteissa. Niiden yleisin ominaisuus on ADP-riboosin (ADPr) sitominen, ja useat makrodomeenit toimivat ribosylaation kirjoittajina, pyyhkimisinä tai lukijoina. Alphavirus MD pyyhkii ribosylaatiota, mutta niiden tarkkaa osuutta viruksen replikaatiossa tutkitaan edelleen. NMR-vetoiset titrauskokeet ADPr:n titraamisesta liuoksessa VEEV:n makrodomeenin kanssa (apo- ja kompleksitilassa) osoittavat, että se omaksuu ADPr:n sitoutumiseen sopivan konformaation. Spesifiset kokeet osoittavat, että silmukoiden β5-α3 ja α3-β6 joustavuus on kriittinen tekijä kompleksin muodostumisessa ja auttaa ADPr:n sitoutumisen käärintämekanismia. Lisäksi tämän tapahtumasarjan ohella VEEV MD käy läpi konformaation vaihtoprosessin apo-tilan ja vähän asuttujen "pimeiden" konformaatiotilojen välillä.

**Tulos**

VEEV:n makrodomeenin plastisuus on tärkeää ADP-riboosin sitoutumiselle.

**Esimerkki 1.2981**

Rekombinaasipolymeraasimonistaminen (RPA) on erittäin herkkä ja selektiivinen isoterminen monistustekniikka, joka toimii 37e42 C:ssa, jossa näytteen valmistelu on vähäistä ja jolla voidaan monistaa jopa 1e10 DNA-kohdekopiota alle 20 minuutissa. Sitä on käytetty monipuolisten kohteiden, kuten RNA:n, miRNA:n, ssDNA:n ja dsDNA:n monistamiseen monista eri organismeista ja näytteistä. RPA:n käyttöä käsitteleviä julkaisuja ilmestyy yhä enemmän, ja monistaminen on suoritettu liuosfaasissa, kiinteässä faasissa sekä silta-muotoisena monistamisena. Lisäksi RPA:ta on onnistuneesti integroitu erilaisiin detektiostrategioihin, muun muassa loppupisteen lateraalivirtausliuskoista reaaliaikaiseen fluoresenssidetektioon. Tässä katsauksessa keskitytään RPA-tekniikkaan liittyviin eri menetelmiin ja edistysaskeliin sekä korostetaan joitakin tekniikan etuja ja haittoja.

**Tulos**

Rekombinaasipolymeraasimonistaminen: Perusteet, sovellukset ja viimeaikaiset edistysaskeleet

**Esimerkki 1.2982**

Uudet tartuntataudit määritellään taudeiksi, jotka ovat ilmaantuneet hiljattain tai joiden esiintymistiheys, maantieteellinen levinneisyys tai molemmat ovat viime aikoina lisääntyneet. Kaupan globalisoituminen, väestönliikkeet ja ympäristömuutokset ovat tärkeimmät tekijät, jotka edistävät mikro-organismien kansainvälistä leviämistä. Myös liikenteen ja viestinnän kehitys on merkittävä tekijä mikro-organismien maailmanlaajuisessa leviämisessä. Suurten ihmisjoukkojen joukkoliikenne luo uusia mahdollisuuksia yleisten tai uusien tartuntatautien leviämiselle ja vakiintumiselle. Tartuntatautien leviämisen pysäyttämiseksi tarvitaan seurantajärjestelmä, jolla havaitaan uudet ja uudelleen ilmenevät infektiot, terveydenhuoltojärjestelmien ja laboratorioiden nopea reagointikyky, vektorihyönteisten torjunta ja terveydenhuollon koulutusohjelmat, joilla väestölle kerrotaan, miten infektioita voidaan välttää.

**Tulos**

Ihmisten muuttoliike ja tartuntataudit

**Esimerkki 1.2983**

Olemme tunnistaneet oliivinlehtiuutteista peräisin olevan oleuropeiinin (Ole) ja hydroksityrosolin (HT) ainutlaatuiseksi HIV-1-inhibiittoriluokaksi, jotka estävät tehokkaasti viruksen fuusioitumista ja integroitumista. Käytimme molekyylien telakoitumissimulaatiota tutkiaksemme Ole- ja HT:n vuorovaikutusta viruskohteiden kanssa. Huomasimme, että Ole ja HT sitoutuvat HIV-gp41-fuusiodomeenin pinnalla olevaan konservoituneeseen hydrofobiseen taskuun vetysidoksilla Q577:n kanssa ja hydrofobisilla vuorovaikutuksilla I573:n, G572:n ja L568:n kanssa gp41:n N-terminaalisessa heptadi-toistopeptidissä N36, mikä häiritsee gp41:n fuusioaktiivisen ytimen muodostumista. Testataksemme ja vahvistaaksemme mallinnusennusteet tutkimme Olen ja HT:n vaikutusta HIV-1-fuusiokompleksin muodostumiseen natiivilla polyakryyliamidigeelielektroforeesilla ja sirkulaaridikroismispektroskopialla. Ole ja HT estävät annosriippuvaisesti HIV-1-fuusioytimen muodostumista EC 50 s -arvojen ollessa 66-58 nM ilman havaittavaa toksisuutta. HIV-1-integraasiin kohdistuvia vaikutuksia koskevat havaintomme raportoidaan erikseen.

**Tulos**

Pienimolekyylisten HIV-1-fuusion ja integraasin estäjien Oleuropeiini ja hydroksityrosoli löytäminen: I. Fuusion esto

**Esimerkki 1.2984**

Vasta-aineiden tuotantotekniikoiden kehittämisen jälkeen on kehitetty useita immunoglobuliineja laajamittaisesti perinteisin menetelmin. Hybridoomatekniikka avasi uudet mahdollisuudet tuottaa vasta-aineita tartuntatautien kohdeantigeenejä, pahanlaatuisia sairauksia, mukaan lukien autoimmuunisairaudet, ja lukuisia voimakkaita toksiineja vastaan. Näihin kliinisiin humanisoituihin tai kimeerisiin hiirivasta-aineisiin liittyy kuitenkin useita rajoituksia ja ongelmia. Näiden vaikeuksien voittamiseksi viimeaikaiset edistysaskeleet geenitekniikoissa ja faaginäyttelytekniikassa ovat mahdollistaneet erittäin spesifisten rekombinanttivasta-aineiden tuottamisen. Nämä muunnetut vasta-aineet on rakennettu uusien terapeuttisten lääkkeiden etsimiseksi, joilla on parannetut immunoprotektiiviset kyvyt, kuten immuunivaikuttajatoiminnot, fuusioproteiinien tehokas kehittäminen, tehokas kasvaimen ja kudosten tunkeutuminen ja korkea-affiniteettiset vasta-aineet, jotka on suunnattu konservoituja kohteita vastaan. Kehittyneillä vasta-ainetekniikoilla on laajoja sovelluksia immunologian, biotekniikan, diagnostiikan ja terapeuttisten lääkkeiden alalla. Dynaamisista vasta-ainekehitysmenetelmistä on kuitenkin vain vähän tietoa. Sen vuoksi tässä katsauksessa ei käsitellä pelkästään perinteisiä polyklonaalisia ja monoklonaalisia vasta-aineita. Lisäksi käsitellään viimeaikaisia edistysaskeleita vasta-aineiden suunnittelutekniikoissa yhdessä vasta-ainefragmenttien, display-tekniikoiden, immunomodulaation ja vasta-aineiden laajojen sovellusten kanssa, jotta voidaan parantaa innovatiivista vasta-ainetuotantoa ihmisten terveemmän tulevaisuuden puolesta.

**Tulos**

Vasta-ainetekniikka terveemmän tulevaisuuden puolesta

**Esimerkki 1.2985**

Taustaa: Virusinfektion lopputulos riippuu viruksen geeniekspression ja genomin replikaation tarkasta koordinoinnista. Kyky valvoa ja säädellä näitä prosesseja on siksi tärkeää infektioprosessin analysoinnissa. Virukset ovat myös hyödyllisiä välineitä bio- ja geeniteknologiassa; ne voivat tehokkaasti tappaa syöpäsoluja ja laukaista immuunivasteen kasvaimia vastaan. Kudos- tai solutyyppispesifisten virusten rakentamismenetelmät kärsivät kuitenkin tyypillisesti kohdesoluspesifisyyden heikkoudesta ja suuresta palautumisriskistä. Siksi virustartunnan säätelyyn käytettävät uudet ja yleiset menetelmät ovat tärkeitä myös viruspohjaisten järjestelmien terapeuttisen käytön kannalta. Menetelmät: Adenovirusvektorin ja alfaviruksen DNA/RNA-kerrosvektorien keskeisiin geeniekspressioyksiköihin lisättiin poikkeavasti splikoituneita introneja, ja niiden vaikutuksia viruksen geeniekspressioon, replikaatioon ja/tai infektiivisen genomin vapautumiseen tutkittiin soluviljelmissä. Solujen transfektiota spleksiä vaihtavilla oligonukleotideilla käytettiin käyttöön otetun toiminnallisen vian tai vikojen korjaamiseen. Tulokset: Osoitettiin, että viruksen geeniekspressio, replikaatio ja/tai tarttuvien genomien vapautuminen voidaan estää poikkeavasti splikoituneiden intronien käyttöönotolla. Tällaisen intronin lisääminen adenovirusvektoriin vähensi kohdegeenin ilmentymistä yli viisikymmenkertaisesti. Vastaavanlainen insertio alfaviruksen DNA/RNA-kerrosvektoriin vaikutti vähemmän dramaattisesti; tässä tapauksessa vain infektiivisen transkriptin vapautuminen estyi, mutta ei viruksen myöhempi replikaatio ja leviäminen. Kahden poikkeavasti splikoituneen intronin insertointi johti kuitenkin DNA/RNA-kerrosvektorin infektiivisyyden yli satakertaiseen vähenemiseen. Lisäksi molemmissa järjestelmissä havaitut vaikutukset voitiin kumota antamalla spleiskausta vaihtava(t) oligonukleotidi(t), jotka korjasivat spleiskausvirheet. Päätelmät: Splice-switch-tekniikkaa, joka on alun perin kehitetty geneettisten sairauksien hoitoa varten, voidaan käyttää myös virusvektoreiden geeniekspression hallintaan. Tämä lähestymistapa edustaa uutta, yleistä ja tehokasta menetelmää geeniekspression, replikaation, viruksen leviämisen ja laajemmin viruksen aiheuttamien sytotoksisten vaikutusten hallitsemiseksi, ja sitä voidaan käyttää sekä virusinfektion perustutkimuksissa että viruspohjaisessa geeni- ja syöpähoidossa.

**Tulos**

Uudet virusvektorit, jotka hyödyntävät intronien splice-kytkentää genomin pelastamisen, ilmentymisen ja replikaation aktivoimiseksi kohdesoluissa.

**Esimerkki 1.2986**

Suoraan ihmiseltä ihmiselle leviävien tartuntatautien (kuten influenssan, isorokon, HIV/aidsin jne.) dynamiikka riippuu taustalla olevasta isäntäkontaktiverkostosta. Ihmisten kontaktiverkostoissa on vahva yhteisörakenne. Ymmärtämällä, miten tällainen yhteisöllinen rakenne vaikuttaa epidemioihin, voidaan ehkäistä taudin leviämistä yhteisöjen välillä muuttamalla kontaktiverkoston rakennetta farmaseuttisilla tai muilla kuin farmaseuttisilla toimenpiteillä. Käytämme empiirisiä ja simuloituja verkkoja tutkiaksemme tautien leviämistä verkostoissa, joissa on yhteisöllinen rakenne. Havaitsemme, että yhteisön rakenteella on suuri vaikutus taudin dynamiikkaan, ja osoitamme, että verkostoissa, joissa yhteisön rakenne on vahva, immunisaatiotoimenpiteet, jotka kohdistetaan yhteisöjä yhdistäviin yksilöihin, ovat tehokkaampia kuin ne, jotka kohdistetaan pelkästään hyvin yhteydessä oleviin yksilöihin. Koska asiaankuuluvien kontaktiverkostojen rakennetta ei yleensä tunneta ja rokotteiden tarjonta on usein rajallista, tarvitaan tehokkaita rokotusalgoritmeja, jotka eivät edellytä verkoston täydellistä tuntemusta. Kehitimme algoritmin, joka toimii vain paikallisesti saatavilla olevan verkostotiedon perusteella ja pystyy nopeasti tunnistamaan kohteet, joissa rokotusinterventio onnistuu. Algoritmi on yleisesti ottaen parempi kuin nykyiset algoritmit, kun rokotteiden tarjonta on rajallista, erityisesti verkostoissa, joissa on vahva yhteisörakenne. Tartuntatautien leviämisen ymmärtäminen ja optimaalisten torjuntastrategioiden suunnittelu on kansanterveyden tärkeä tavoite. Sosiaalisissa verkoissa on selviä yhteisörakenteen malleja, ja empiirisiin ja simuloituihin tietoihin perustuvat tuloksemme osoittavat, että yhteisörakenne vaikuttaa voimakkaasti tautidynamiikkaan. Näillä tuloksilla on vaikutuksia torjuntastrategioiden suunnitteluun. Viittaus: Salathé M, Jones JH (2010) Dynamics and Control of Diseases in Networks with Community Structure. PLoS Comput Biol 6(4): e1000736.

**Tulos**

Tautien dynamiikka ja hallinta verkostoissa, joissa on yhteisön rakenne.

**Esimerkki 1.2987**

Tavoitteet: Korean tasavallan ilmavoimien koulutusleirillä puhkesi akuutti kuumeinen sairaus touko-heinäkuussa 2011. Epidemiologinen tutkimus tehtiin erittäin tarttuvan taudinaiheuttajan osalta. Mahdollisten aiheuttajien tunnistamiseksi otettiin nielunäytteet ja tehtiin multipleksinen käänteinen transkriptaasipolymeraasiketjureaktiomääritys (RT-PCR). Tutkimusjakson aikana kuumeisen sairauden sairastaneiden potilaiden keski-ikä oli 20,24 vuotta. Multiplex-RT-PCR-määrityksessä todettiin aiheuttajaksi hengitystieinfektiovirus (RSV). Tärkeimmät oireet olivat kurkkukipu (76,0 %), yskä (72,8 %), yskä (72,1 %), nielurisojen liikakasvu (67,9 %) ja nuha (55,9 %). Keskilämpötila oli 38,75 °C, ja sairastumisprosentti alokkaiden keskuudessa oli 15,7 % (588 alokkaasta 3750:stä), ja kuumeen keskimääräinen kesto oli 2,3 päivää. Ennuste oli yleensä suotuisa tukihoidon avulla, mutta 10,1 prosentilla potilaista kuume uusiutui kuukauden kuluessa. Päätelmät: Tämä on ensimmäinen epidemiologinen tutkimus RSV-epidemian puhkeamisesta terveessä nuorten aikuisten ryhmässä. Jos nuorten aikuisten käyttämissä tiloissa puhkeaa akuutti kuumeinen sairaus, joka on luonteeltaan erittäin infektiivinen, RSV:tä olisi pidettävä yhtenä mahdollisista aiheuttajista.

**Tulos**

Hengitystieoireyhtymäviruksen taudinpurkaus Korean tasavallan ilmavoimien sotilaallisella peruskoulutusleirillä.

**Esimerkki 1.2988**

Suurin osa lasten akuuteista hengitystieinfektioista johtuu viruksista, ja ne ovat merkittävä kuolleisuuden ja sairastuvuuden syy alle 5-vuotiailla lapsilla kehitysmaissa. ARI:n aiheuttavat taudinaiheuttajat vaihtelevat maantieteellisesti ja vuodenaikojen mukaan, ja virukset ovat tärkeässä asemassa. Tässä tutkimuksessa analysoitiin takautuvasti seitsemän Etelä-Euroopan maissa yleisimmin esiintyvän hengitystieviruksen jakautumista eräässä eteläitalialaisessa sairaalassa, johon keskitetään Napolin maakunnan lastentaudit. Virukset luokiteltiin FilmArray-hengitystiepaneelin avulla, eikä niissä ilmennyt merkittäviä eroja sukupuolen, iän ja kausivirusten jakautumisen suhteen. Kaikkien tutkittujen virusten havaitsemisaste oli kuitenkin korkeampi ympäröivissä kunnissa kuin Napolin pääkaupunkialueella. Ilmansaasteiden ja hengitystieinfektioiden välisestä yhteydestä on viime vuosina tullut kasvava kansanterveydellinen huolenaihe. Tämän tutkimuksen tiedot tukevat tätä yhteyttä Napolin lähialueilla, jotka ovat laajalti ympäristön myrkyllisten aineiden saastuttamia. Näillä alueilla tarvitaan hengitystieinfektioiden epidemiologian karakterisointia ennaltaehkäisy- ja valvontaohjelman toteuttamiseksi.

**Tulos**

Hengitystieinfektiovirusten karakterisointi sairaalahoitoon otetuilla lapsilla Napolin maakunnassa Etelä-Italiassa.

**Esimerkki 1.2989**

Taustaa Terveysministerit, avunantajat, hyväntekijät ja kansainväliset järjestöt kokoontuvat Malin Bamakossa marraskuussa 2008 tarkastelemaan terveystutkimuksen maailmanlaajuisia painopisteitä. Nämä henkilöt ja organisaatiot ovat aiemmin asettaneet WHO:lle terveydenhuollon painopisteet joko sen varsinaisen talousarvion tai talousarvion ulkopuolisten varojen kautta. Kysyimme, mitä tietoa WHO:n aiemmista päätöksistä voidaan saada niiden prioriteeteista. Menetelmät Vertailimme WHO:n kaksivuotisia talousarviomäärärahoja tautitaakkaan vuosina 1994-95-2008-09. Tyynenmeren alue ja Afrikka ovat epidemiologisen siirtymävaiheen eri vaiheissa. Lisäksi arvioimme, erosivatko määrärahat toisistaan varojen lähteen (arvioitujen ja vapaaehtoisten maksujen) ja varojen käytöstä päättämisen mekanismin perusteella. Tulkinta Bamakon päätöksentekijöiden olisi pohdittava, mitä vaikutuksia nykyisellä maailmanlaajuisten terveysprioriteettien ja tautitaakan epäsuhtaisuudella on terveystutkimukseen maailmanlaajuisesti. Ulkopuolisten rahoittajien myöntämät varat eroavat huomattavasti WHO:n jäsenvaltioiden myöntämistä varoista. Bamakon kokous tarjoaa tilaisuuden pohtia, miten tähän epäsuhtaan voitaisiin puuttua. Rahoitus Ei ole.

**Tulos**

WHO:n talousarviomäärärahat ja tautitaakka: vertaileva analyysi.

**Esimerkki 1.2990**

Tietojen tehokkaasta yhdistämisestä on tulossa yhä tärkeämpi painopiste Englannin uudessa terveydenhuoltojärjestelmässä. Yhdistimme brittiläisen opetussairaalan 230:n sairaalahoitopotilaan hengitystievirusten multipleksi-PCR-määrityksen tuloksista saadut tiedot potilashallintojärjestelmän tietoihin, jotta voisimme verrata influenssa A(H1N1)pdm09 -viruksen osalta positiivisen tuloksen saaneiden potilaiden kuolleisuutta ja sairaalassaoloaikaa niihin, joiden tulos oli positiivinen jonkin muun influenssa A -viruksen osalta. Tulokset osoittivat, että influenssa A(H1N1)pdm09-potilaiden kuolemanriski oli pienempi kuin muiden influenssa A -kantojen potilaiden, ja korjattu riskisuhde oli 0-25 (95 prosentin luottamusväli 0-08-0-75, P = 0-01), kun taas näiden kahden ryhmän sairaalassaoloaikojen välillä ei havaittu merkittäviä eroja. Tällaisten menetelmien kehittäminen edelleen sairaalatietojen yhdistämiseksi rutiininomaisesti voisi tarjota nopean keinon saada epidemiologista tietoa uusista tartuntataudeista.

**Tulos**

LYHYT RAPORTTI Linkitettyjen sähköisten terveyskertomusten käyttö A(H1N1)pdm09-influenssapandemiaan liittyvän kuolleisuuden ja sairaalassaoloaikojen pituuden arvioimiseksi brittiläisessä opetussairaalassa.

**Esimerkki 1.2991**

Taustaa - Katastrofit luovat usein pohjan tieteelliselle tutkimukselle työturvallisuuden ja työterveyden alalla. Tämä pätee erityisesti silloin, kun tiettyyn katastrofiin liittyvien altistusten pitkän aikavälin seuraukset ovat epäselviä. Vastaanottajatutkimus voi kuitenkin olla kallis ja vaikea suunniteltava, ja tutkijoiden on pohdittava, tuottaako ehdotettu tutkimus hyödyllisiä ja luotettavia tuloksia ja onko se järkevä kansanterveysinvestointi. Menetelmät: NIOSHin johtajan pyynnöstä kutsuttiin koolle NIOSHin johtavia tutkijoita, joilla oli kokemusta katastrofivalmiuksista ja jotka edustivat epidemiologian, työterveyslääketieteen ja -psykiatrian sekä työhygienian aloja, kehittämään päätöksentekoprosessi, jonka avulla voidaan määrittää, milloin katastrofien jälkeen on syytä tehdä vastaajaan kohdistuvaa terveystutkimusta. Tulokset: Päätöksentekoprosessi voidaan jakaa eri osiin, mukaan lukien tieteelliset perusteet, jotka olisi tunnustettava virallisesti kriittisiksi, jotta voidaan tehokkaasti ja vaikuttavasti määrittää, onko tutkimustyö perusteltu. Tieteelliset perusteet sisältävät tiettyjä kontrolloivia tai "portinvartijoita" koskevia tekijöitä, joiden pitäisi olla olemassa, jotta tutkimusta voidaan jatkaa. Katastrofitutkimuksen perustan luominen edellyttää myös strategista suunnittelua ennen tapahtumaa, jotta kriittiset perus- ja vertailutiedot voidaan kerätä. Johtopäätökset - Suositellun kehyksen pitäisi varmistaa, että tarpeellisimmat ja perustelluimmat tutkimukset tunnistetaan ja asetetaan tärkeysjärjestykseen. Kun työryhmä oli määritellyt katastrofivalmiuden kannalta olennaiset terveystutkimukset ja -toimet, se keskusteli aiemmista hätätilanteiden terveystutkimuksista sekä nykyisistä Decker et al.

**Tulos**

Päätöksentekoprosessi sen määrittämiseksi, pitäisikö katastrofien jälkeen tehdä vastaajaan kohdistuvaa terveystutkimusta.

**Esimerkki 1.2992**

Follikulaarisilla CXCR5 + CD8 + T-soluilla on viruslääkkeitä kroonisessa virusinfektiossa, mutta näiden solujen rooli denguevirus 2 (DENV2) -infektiossa tunnetaan huonosti. Tavoite: Tässä tutkimuksessa analysoitiin yksityiskohtaisesti kiertävien follikulaaristen CXCR5 + CD8 + T-solujen dynaamisia muutoksia ja toiminnallisia ominaisuuksia niiden vaikutusten tutkimiseksi DENV2-infektioon. Menetelmät: Verenkierrossa olevat follikulaariset CXCR5 + CD8 + T-solut ja sytokiinit analysoitiin virtaussytometrialla DENV2-potilailla eropäivinä DENV2-infektion jälkeen. CD8 + T-solut eristettiin ja puhdistettiin DENV2-potilaista, minkä jälkeen niitä stimuloitiin NS1-peptideillä ja TCR-stimulaattorilla. Viljelyn jälkeen testattiin useita parametreja. Tulokset: (1) DENV2-infektion jälkeen syntyi CXCR5 + CD8 + T-soluja, joilla oli korkea PD-1-ekspressio, ja ne korreloivat DENV2 RNA-viruskuormituksen vähenemisen kanssa. (2) PD-1 + CXCR5 + CD8 + T-solut olivat negatiivisesti yhteydessä taudin etenemiseen. (3) Seerumin IFN-g-, IL-6- ja IL-10-tasot olivat koholla DENV2-infektion myöhäisessä vaiheessa. (4) DENV2-potilaiden CXCR5 + CD8 + T-soluilla oli lisääntynyttä sytotoksisuutta ja IFN-g:n ja IL-10:n eritystä. Päätelmät: CXCR5 + CD8 + T-soluilla voi olla suojaava rooli denguepatogeneesissä, ja ne voivat olla uusi strategia DENV2-infektion hallitsemiseksi ja rokotteen kehittämiseksi.

**Tulos**

Follikulaaristen CXCR5 + CD8 + T-solujen suojaava rooli denguevirus 2 -infektiota vastaan.

**Esimerkki 1.2993**

Tässä asiakirjassa tutkitaan Wuhanin äyriäismarkkinoiden isolaatin genomia, jonka uskotaan edustavan COVID-19-taudin aiheuttajaa. Tarkoituksena on löytää lyhyt osa tai osia viruksen proteiinisekvenssistä, jotka soveltuvat peptidisynteettisen rokotteen ja peptidomimeettisen terapeuttisen lääkkeen alustavaan suunnitteluehdotukseen, ja tutkia joitakin suunnittelumahdollisuuksia. Hanke oli alun perin suunnattu Q-UEL-kielen käyttötapaukseen ja sen toteuttamiseen lääketieteen tiedonhallinta- ja automaattisessa päättelyjärjestelmässä nimeltä BioIngine, mutta tässä keskitytään edelleen lähinnä itse virukseen. Q-UEL-järjestelmien käyttäminen asiaankuuluvan ja kehittyvän kirjallisuuden käyttämiseen ja vuorovaikutukseen internetissä julkisesti saatavilla olevien tavanomaisten bioinformatiikan työkalujen kanssa auttoi kuitenkin tunnistamaan nopeasti aminohapposekvenssejä, jotka ovat hyvin konservoituneita monissa koronaviruksissa, mukaan lukien 2019-nCoV. KRSFIEDLLFNKV todettiin tässä tutkimuksessa erityisen hyvin konservoituneeksi, ja se vastaa aluetta, joka sijaitsee yhden SARS-viruksen tunnetun pilkkoutumiskohdan ympärillä, jonka uskotaan olevan välttämätön viruksen aktivoitumiselle soluun pääsyä varten. Tämän sekvenssimotiivin ja sitä ympäröivien variaatioiden perusteella ehdotettiin spesifistä synteettistä rokoteepitooppia ja peptidomimeettistä ainetta. Työtä voidaan kuitenkin kuvata perinteisin bioinformatiikan termein, ja muut voivat helposti jäljentää sen, joskin sillä varauksella, että uusia tietoja ja tutkimustuloksia 2019-nCoV:stä syntyy ja kehittyy räjähdysmäistä vauhtia. Lisäksi kuvataan alustavia tutkimuksia, joissa käytetään molekyylimallinnusta ja telakointia, ja tässä yhteydessä kuvataan myös tiettyjen tunnettujen kasviuutteiden mahdollista arvoa.

**Tulos**

Tietokoneet ja virussairaudet. Synteettisen rokotteen ja ennaltaehkäisevän peptidomimeettisen antagonistin suunnittelua SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) -koronavirusta vastaan koskevat alustavat bioinformatiikan tutkimukset.

**Esimerkki 1.2994**

White spot syndrome -virus (WSSV) on merkittävä katkarapujen viruspatogeeni, joka aiheuttaa suuria taloudellisia tappioita katkarapujen vesiviljelyssä kaikkialla maailmassa. SiRNA:n välittämä RNAi on uusi strategia tämän virustautien torjumiseksi. Vielä on kuitenkin ratkaisematta, miten siRNA:ta voidaan tehokkaasti levittää katkarapuun. Tässä tutkimuksessa viruksenvastainen vp28-siRNA kapseloitiin β-1,3-D-glukaaniin, minkä jälkeen β-1,3-D-glukaanilla kapseloidut vp28-siRNA-hiukkaset (GeRP) toimitettiin Marsupenaeus japonicus -katkarapuun. Tulokset osoittivat, että GeRP:issä oleva vp28-siRNA voitiin vapauttaa katkaravun hemosyyteihin. Havaittiin, että vp28-siRNA:ta sisältävät GeRP:t estivät WSSV:n replikaatiota in vivo, ja niillä oli parempi antiviraalinen aktiivisuus kuin kapseloimattomalla vp28-siRNA:lla. Lisänäyttö osoitti, että vp28-siRNA:ta sisältävät GeRP:t viivästyttivät merkittävästi WSSV-infektoituneiden katkarapujen kuolleisuutta. Näin ollen tutkimuksemme osoitti, että glukaaniin kapseloitu siRNA saattaa olla uusi mahdollinen terapeuttinen tai ennaltaehkäisevä lähestymistapa katkarapujen taudin hallintaan.

**Tulos**

Katkarapujen suojaaminen White Spot Syndrome -virukselta (WSSV) β-1,3-D-glukaanilla kapseloiduilla vp28-siRNA-hiukkasilla

**Esimerkki 1.2995**

Sirkovirukset ovat erittäin yleisiä sikojen ja lintujen taudinaiheuttajia. Viime vuosina on viime aikoina havaittu uusia sirkulaarisia ssDNA-genomeja erilaisista uloste- ja ympäristönäytteistä syväsekvensointimenetelmillä. Tässä tutkimuksessa raportoidaan uusien sirkovirusten ja syklovirusten genomien tunnistamisesta hyönteissyöjälepakoiden ulosteista. DNA:n seulontaan lepakoiden ulostenäytteistä käytettiin panreaktiivisia alukkeita, jotka kohdistuivat sirkovirusten ja syklovirusten konservoituneelle rep-alueelle. Tätä lähestymistapaa käyttäen havaittiin osittaisia rep-sekvenssejä, jotka muodostivat viisi fylogeneettistä ryhmää, jotka jakautuivat Circoviridae-heimon Circovirus- ja hiljattain ehdotettuihin Cyclovirus-sukuihin. Lisäanalyysi käänteisellä PCR:llä ja Sangerin sekvensoinnilla johti neljän uuden oletetun Circoviridae-suvun jäsenen karakterisointiin, joiden genomin koko vaihteli 1 608 ja 1 790 nt:n välillä, joilla oli kaksi käänteisesti järjestettyä ORF:ää ja kanonisia nonamer-sekvenssejä kantasilmukan päällä.

**Tulos**

Etelä-Brasilian hyönteissyöjälepakoista peräisin olevien uusien ympyränmuotoisten ssDNA-virusten genominen karakterisointi.

**Esimerkki 1.2996**

Vuoden 2019 uuden koronaviruksen (2019-nCoV) tartunnan saaneen keuhkokuumeen (NCIP) radiologiset ominaisuudet, joita ei ole täysin ymmärretty, ovat erityisen tärkeitä diagnosoinnin ja ennusteen ennustamisen kannalta. Tutkimme retrospektiivisesti 27 peräkkäistä potilasta, joille oli vahvistettu NCIP, kerättiin kliiniset ominaisuudet ja CT-kuvauslöydökset ja arvioitiin radiologisten löydösten yhteys potilaiden kuolleisuuteen. 27 potilaaseen kuului 12 miestä ja 15 naista, joiden keski-ikä oli 60 vuotta (IQR 47-69). 17 potilasta kotiutui toipuneena ja 10 potilasta kuoli sairaalassa. Kuolleisuusryhmän mediaani-ikä oli korkeampi kuin eloonjäämisryhmän (68 (IQR 63-73) vs. 55 (IQR 35-60), P = 0,003). Liitännäissairauksien osuus oli kuolleisuusryhmässä merkittävästi suurempi kuin eloonjäämisryhmässä (80 % vs. 29 %, P = 0,018). Vallitsevia CT-ominaisuuksia olivat lasimainen sameus (67 %), molemminpuolinen osallistuminen (86 %), sekä perifeerinen että keskeinen jakautuminen (74 %) ja alemman vyöhykkeen osallistuminen (96 %). Kuolleisuusryhmän CT-pisteiden mediaani oli korkeampi kuin eloonjäämisryhmän (30 (IQR 7-13) vs. 12 (IQR 11-43), P = 0,021), ja konsolidaatiota esiintyi useammin (40 % vs. 6 %, P = 0,047) ja ilmapronkogrammia (60 % vs. 12 %, P = 0,025). Optimaalinen raja-arvo CT-pistemäärä 24,5 oli 85,6 prosentin herkkyys ja 84,5 prosentin spesifisyys kuolleisuuden ennustamisessa. 2019-nCoV tartutti todennäköisemmin iäkkäitä ihmisiä, joilla oli kroonisia liitännäissairauksia. NCIP:n CT-löydöksille olivat tyypillisiä vallitsevat lasimaasälvän opasiteetit, joihin liittyi konsolidoitumia, pääasiassa perifeerisiä tai yhdistettyjä perifeerisiä ja sentraalisia levinneisyyksiä, kahdenvälisiä ja alempia keuhkoalueita, jotka olivat useimmiten mukana. Yksinkertaisella CT-pisteytysmenetelmällä pystyttiin ennustamaan kuolleisuutta.

**Tulos**

Radiologisten löydösten yhteys kuolleisuuteen potilailla, jotka ovat saaneet vuoden 2019 uuden koronaviruksen Wuhanissa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.2997**

Cape 7535, Etelä-Afrikka; E-Mails: rmcbride@uwc.ac.za (R.M.); 2917799@myuwc.ac.za (M.Z.) † Nämä kirjoittajat osallistuivat tähän työhön yhtä paljon. Tiivistelmä: Koronaviruksen nukleokapsidi (N) on rakenneproteiini, joka muodostaa komplekseja genomisen RNA:n kanssa, on vuorovaikutuksessa viruksen kalvoproteiinin kanssa virionin kokoamisen aikana ja sillä on kriittinen rooli viruksen transkription ja kokoamisen tehokkuuden lisäämisessä. Viimeaikaiset tutkimukset ovat vahvistaneet, että N on monitoiminen proteiini. Tämän katsauksen tavoitteena on tuoda esiin N-proteiinin ominaisuuksia ja toimintoja, erityisesti i) topologiaa, ii) solunsisäistä lokalisaatiota ja iii) proteiinin toimintoja.

**Tulos**

Koronaviruksen nukleokapsidi on monitoiminen proteiini.

**Esimerkki 1.2998**

Merkitys-Historiallisesti otolaryngologit ovat keskittyneet nenän ilmavirtausvastukseen ja pienimpään ilmatilan poikkipinta-alaan nenän tukkeutumisen objektiivisina mittareina käyttämällä menetelmiä, kuten rinomanometriaa ja akustista rinometriaa. Subjektiivinen tunne nenän läpäisevyydestä saattaa kuitenkin liittyä enemmän kylmiin reseptoreihin, jotka aktivoituvat hengitysilman vaikutuksesta, kuin hengitysponnistukseen. Tavoite: Tutkia, korreloiko subjektiivinen nenän läpäisevyys nenän limakalvon lämpötilan kanssa terveillä henkilöillä. Tutkimusasetelma, -ympäristö ja -osallistujat - Tähän tutkimukseen valittiin 22 tervettä aikuista. Koehenkilöt täyttivät ensin Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) -mittarin ja yksipuolisen visuaalisen analogia-asteikon (VAS) subjektiivisen nenän läpäisevyyden määrittämiseksi. Sen jälkeen käytettiin miniatyrisoitua termoelementtianturia nenän limakalvon lämpötilan mittaamiseen kahdenvälisesti kahdessa kohdassa nenän väliseinää pitkin: eteisen kohdalla ja alemman turbinaatin pään vastapäätä. Tulokset - Hengityssyklin aikana tapahtuvien lämpötilavaihteluiden vaihteluväli, joka on määritelty uloshengityksen lopun ja sisäänhengityksen lopun lämpötilojen erotuksena, oli suurempi syvien hengitysten aikana (ΔT exp-insp = 6,2 ± 2,6 °C) kuin lepohengityksen aikana (ΔT exp-insp = 4,2 ± 2,3 °C) molemmissa paikoissa (p < 10 -13 ). Oikeasta eteisestä mitatulla limakalvojen lämpötilalla oli tilastollisesti merkitsevä korrelaatio sekä oikeanpuoleisen VAS-pisteytyksen (Pearsonin r = -0,55, p=0,0076) että NOSE-pisteytyksen (Pearsonin r = -0,47, p=0,028) kanssa. Muita tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita limakalvon lämpötilan ja subjektiivisen nenän läpäisevyyden pisteytyksen välillä ei havaittu. Nenän limakalvon lämpötila oli alhaisempi ensimmäisessä mitattavassa ontelossa, joka oli kaikilla koehenkilöillä oikea ontelo. Johtopäätökset ja merkitys - Limakalvon lämpötilan suuremmat heilahtelut syvän hengityksen aikana ovat sopusoinnussa sen yleisen kokemuksen kanssa, jonka mukaan ilmavirtauksen tuntemus voimistuu syvien hengitysten aikana, mikä tukee hypoteesia, jonka mukaan limakalvon jäähtymisellä on keskeinen rooli nenän ilmavirtauksen tuntemuksessa. Subjektiivisen nenän läpäisevyyden ja nenän limakalvon lämpötilan välillä havaittiin mahdollinen korrelaatio, mutta tuloksemme olivat epäjohdonmukaisia. Korkeampi lämpötila vasemmassa ontelossa viittaa siihen, että anturi ärsytti nenän limakalvoa, mikä vaikutti läpäisevyyspisteiden ja limakalvon lämpötilan väliseen korrelaatioon. Tulevissa tutkimuksissa olisi harkittava kosketuksettomia lämpötila-antureita limakalvoärsytyksen estämiseksi. Subjektiivinen nenän läpäisevyys; nenän ilmavirtauksen tunne; nenän limakalvon lämpötila; limakalvon jäähdytys; NOSE-pisteet; visuaalinen analoginen asteikko; nenän hengitysteiden tukkeutuminen Viimeaikaiset laskennalliset tutkimukset ovat osoittaneet, että on mahdollista kvantifioida sisäänhengitysilman limakalvon lämpöhäviö käyttämällä CFD-simulaatioita (Computational Fluid Dynamics, CFD) potilaskohtaisissa 3-dimensionaalisissa malleissa, jotka on rakennettu röntgenkuvantamisen perusteella. 15-18 Nämä laskennalliset tutkimukset vahvistivat, että subjektiivinen nenän läpäisevyys korreloi paremmin limakalvon lämpöhäviön kuin nenän ilmavirtausvastuksen kanssa. 16, 18 CFD-tekniikalla on kuitenkin joitakin haittoja, kuten lääketieteellisen kuvantamisen korkeat kustannukset, säteilyaltistus, kun Bailey et al.

**Tulos**

Nenän limakalvojen lämpötilan ja subjektiivisen nenän läpäisykyvyn välinen korrelaatio terveillä henkilöillä HHS Public Access (julkinen pääsy)

**Esimerkki 1.2999**

Metamfetamiini (METH) on psykostimulantti, jolla on suuri väärinkäyttöpotentiaali ja vakava neurotoksisuus. Eläinmalleilla tehdyt viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että METH voi heikentää veri-aivoesteen (BBB) toimintaa, mikä viittaa siihen, että osa METH:n väärinkäytöstä johtuvista neurotoksisista vaikutuksista voisi johtua esteen häiriöistä. Raportoimme tässä, että vaikka krooninen altistuminen METH:lle häiritsee primaaristen ihmisen aivojen mikrovaskulaaristen endoteelisolujen (HBMEC) ja ihmisen napanuorasuonten endoteelisolujen (HUVEC) sulkutoimintaa, akuutin altistumisen jälkeen on havaittavissa varhainen selviytymistä edistävä vaste, joka johtuu autofagisten mekanismien induktiosta. Akuutti METH-altistus indusoi Beclin1:n ja LC3:n rekrytoinnin varhaisen lisääntymisen. Tämä välittyy proteiinikinaasi B:n (Akt) / rapamysiinin (mTOR)/p70S6K-reitin inaktivoitumisen ja ERK1/2:n ylössäätelyn kautta. Kappa-opioidireseptorin (KOR) esto ja hoito autofagian estäjillä nopeuttivat METH:n aiheuttamaa apoptoosia, mikä viittaa siihen, että varhainen autofaginen vaste on endoteelisolujen selviytymismekanismi ja sitä välitetään kappa-opioidireseptorin kautta. Tutkimuksemme osoittavat, että kappa-opioidireseptoria voidaan hyödyntää terapeuttisesti METH:n aiheuttaman BBB:n toimintahäiriön lieventämiseksi. Metamfetamiini (METH) on keskushermostoa (CNS) stimuloiva aine, joka muistuttaa rakenteeltaan amfetamiinia. Tämän lääkkeen viime vuosina lisääntynyt väärinkäyttö ja sen pitkäkestoiset neurotoksiset vaikutukset ovat lisänneet terveydenhuollon kustannuksia. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että METH:n aiheuttama autofagia hermosoluissa liittyy ubikitiinipositiivisten aggregaattien ja multilamellaristen kappaleiden muodostumiseen. 1,2 Sen lisäksi, että METH:lla on suoria vaikutuksia neuroneihin, myös veri-aivoesteen (BBB) toimintahäiriöt voivat vaikuttaa METH:n aiheuttamaan neurotoksisuuteen. 3 BBB on erikoistunut rakenne, jonka muodostavat aivojen endoteelisolut, jotka ovat tiiviisti yhteydessä toisiinsa muodostaen rajan keskushermoston ja perifeerisen alueen välille. 4 Viimeaikaiset havainnot viittaavat siihen, että METH:n aiheuttama glukoosin kuljettajaproteiini-1:n (GLUT1) heikentyminen aivojen endoteelissä voi vaikuttaa energiaan liittyvään tiukkojen yhteyksien kokoonpanon häiriintymiseen ja BBB:n eheyden menetykseen. 5 Lisäksi METH voi vaikuttaa suoraan viljeltyihin primaarisiin rotan aivojen mikrovaskulaarisiin endoteelisoluihin heikentääkseen niiden esteominaisuuksia indusoimalla eNOS-aktivaatiota ja tehostettua transsytoosia. 3 Tämän tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli tutkia, indusoiko METH-hoito autofagiaa endoteelisoluissa. Makroautofagia (jäljempänä autofagia) on solunsisäinen lysosomaalinen (vacuolaarinen) hajoamisprosessi, jolle on ominaista sytosolisen kaksoiskalvopesikkelin, autofagosomin, muodostuminen. Autofagian aikana sytoplasman proteiineja, organelleja tai muita materiaaleja ympäröivät fagosforit, jotka laajenevat ja sulkeutuvat muodostaen kaksoiskalvoisia autofagosomeja. Nämä autofagosomit fuusioituvat lysosomien (tai vakuolien) kanssa muodostaen autolysosomeja, joissa sytoplasmasta peräisin olevat tavarat hajotetaan lysosomaalisten entsyymien avulla. Autofagian ensisijainen tehtävä on varmistaa solun selviytyminen stressitilanteissa. 6 Useimmissa autofagian modulaattoreiden määrityksissä autofagian merkkiproteiinia mikrotubulukseen assosioitunutta proteiini 1:n kevytketjua 3 (LC3) käytetään autofagisen aktiivisuuden mittarina. LC3 on hiivan ATG 8 -proteiinin nisäkkäiden ortologi, joka on ubikitiinin kaltainen proteiini, joka lipidoituu ja assosioituu tiukasti autofagosomaalisten kalvojen kanssa. 7 Lysosomaalinen assosioitunut membraaniproteiini1 (LAMP1) on yksi runsaimmista lysosomaalisista membraaniproteiineista. Se on voimakkaasti glykosyloitunut proteiini, joka muodostaa lysosomaalisen kalvon sisäpuolelle sokerikerroksen eli glykokalyksin, joka auttaa suojaamaan kalvoa hydrolyyttisiltä entsyymeiltä ja hajoamiselta. LAMP1 ilmentyy pääasiassa solujen endosomi-lysosomaalisessa kalvossa, joka osallistuu lysosomaalisen kalvon eheyden ylläpitämiseen ja fagolysosomien muodostumiseen. 8, 9 Osoitamme, että METH-altistus indusoi autofagiaa varhain ja muuttui asteittain apoptoosiksi ajasta riippuvaisella tavalla. METH:n aiheuttama autofagia oli spesifistä ja käynnistyi jopa ravinteikkaan väliaineen läsnäollessa. METH:n aiheuttaman autofagian estäminen kiihdytti endoteelisolujen apoptoosia. METH:n aiheuttama autofagia välittyi 1

**Tulos**

Metamfetamiini indusoi autofagiaa selviytymistä edistävänä vasteena apoptoottista endoteelisolukuolemaa vastaan Kappa-opioidireseptorin kautta.

**Esimerkki 1.3000**

Bronkoalveolaarinen huuhtelu (BAL) on tärkeä diagnostinen väline keuhkosairauksissa, kuten virusperäisissä hengitystieinfektioissa. Tarkoituksenamme oli määritellä paremmin tilanteet, joissa virustestejä olisi tehtävä BAL-nesteestä (BALF). Tutkimme takautuvasti kaikki tapaukset, joissa virustestejä [immunofluoresenssi, immunosytokemia, virusviljely ja/tai polymeraasiketjureaktio (PCR)] tehtiin BALF:stä yhden vuoden aikana (2008) laitoksessamme. Vertailimme niiden potilaiden ominaisuuksia, joilla oli viruspositiivinen ja virusnegatiivinen BALF. Mikrobiologian laboratorioon lähetetyistä 636 BALF-näytteestä 232:lle tehtiin virustesti. Näistä 70 (30 %) oli positiivisia, ja niissä tunnistettiin 85 virusta: herpes simplex -virus (HSV)-1 (n027), sytomegalovirus (CMV, n023), Epstein-Barr-virus (EBV, n018), ihmisen herpesvirus (HHV)-6 (n012), respiratorinen syncytiavirus (RSV, n03), rinovirus (n01) ja adenovirus (n01). Muuttujat, jotka olivat yhteydessä positiivisiin virustesteihin yksimuuttuja-analyysissä, olivat immunosuppressio [ihmisen immuunikatovirus (HIV), kortikosteroidit > > %].10 mg/vrk ≥ 3 viikon ajan tai muu immunosuppressiivinen hoito], tietokonetomografiassa (CT) todetut lasimaasälpävaimennukset, myöhään alkanut hengityskoneeseen liittyvä keuhkokuume (VAP) sekä i) sairaalassaoloaika, ii) tehohoitoyksikössä (ICU) oloaika ja iii) mekaaninen ventilaatio ennen BAL:ia (p<0.01 kussakin vertailussa). Monimuuttuja-analyysissä vain immunosuppressio [odds ratio (OR) 6,4, 95 %:n luottamusväli (CI) [2,8-14,3], p<0,0001] ja maasälpävaimennukset (OR 3,7,], p00,0004) olivat edelleen yhteydessä viruspositiiviseen BAL:iin. Yksikään BALF:stä diffuusin infiltroivan keuhkosairauden alkuarviointia varten tehdyistä virustesteistä (n015) ei ollut positiivinen. PCR paransi BALF:stä tehtyjen virustestien diagnostista tulosta 50 %. BALF:stä tehtävät virustutkimukset olisi useimmiten rajoitettava koskemaan immuunipuutteisia potilaita, joilla on akuutti hengityselinsairaus, ja/tai potilaita, joilla on selittämätöntä lasimaasälpävaimennusta tietokonetomografiakuvauksessa.

**Tulos**

Mitkä potilaat olisi testattava virusten varalta bronkoalveolaarisesta huuhtelunesteestä?

**Esimerkki 1.3001**

Tausta-Tupakkaan liittyvät keuhkosairaudet, mukaan lukien krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (COPD), ovat maailmanlaajuisesti merkittävä syy keuhkoihin liittyvään vammautumiseen ja kuolemaan. Keuhkoahtaumataudin akuutti pahenemisvaihe liittyy yleisesti ylempien ja alempien hengitysteiden virusinfektioihin, ja se voi johtaa pitkälle edennyttä keuhkosairautta sairastavien hengitysvajaukseen. Tavoite: Pyrimme selvittämään keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheen taustalla olevan mekanismin ja isännän vasteen taudinaiheuttajista peräisin oleville tekijöille. Menetelmät - Arvioimme 24 kuukauden aikana ylempien ja alempien hengitystieinfektioiden virussyitä COPD- (n=155) ja kontrollihenkilöillä (n=103). Keräsimme nenä- ja bronkoalveolaarihuuhtelunestettä (BAL) sekä perifeeristä verta lähtötilanteessa ja pahenemisvaiheessa. Määritimme ihmisen rinoviruksen (HRV) proteinaasien vaikutuksen T-solujen aktivoitumiseen ihmisillä ja hiirillä. Tulokset-HRV:t on eristetty nenän ja keuhkojen nesteestä henkilöiltä, joilla on AE-COPD. COPD-potilaiden BAL-nesteessä ja CD4-T-soluissa esiintyi akuutin infektion aikana tyypin 1 T-avustaja- (Th1) ja Th2-solujen sytokiinifenotyyppiä. HRV:n koodaama proteinaasi 2A aktivoi monosyyttiperäisiä dendriittisoluja in vitro ja indusoi voimakkaita Th1- ja Th2-immuunivasteet CD4-T-soluista. Intranasaalinen

**Tulos**

Ihmisen rinovirusproteinaasi 2A indusoi Th1- ja Th2-immuniteettia keuhkoahtaumataudissa.

**Esimerkki 1.3002**

Tartuntataudinaiheuttajien nopean ja jatkuvan ilmaantumisen havaitsemiseksi tarvitaan uusia valvontastrategioita. Ihannetapauksessa uusien näytteenottostrategioiden olisi oltava helppoja toteuttaa, teknisesti mutkattomia ja sovellettavissa alueilla, joilla tiedetään esiintyvän tautitapauksia. Tätä varten ksenosurveillance on tekniikka, jossa hyödynnetään hematofagisten niveljalkaisten keräämää verta selkärankaisten patogeenien seuraamiseksi ja tunnistamiseksi. Hyttyset ovat laajalti kaikkialle levinneitä eläimiä, joita esiintyy usein suurina populaatioina. Lisäksi monet kotieläiminä tai kotimaan läheisyydessä elävät hyttyslajit ottavat mieluiten ihmisverta, mikä tekee niistä ainutlaatuisen ja suurelta osin hyödyntämättömän säiliön ihmisveren keräämiseksi. OPEN ACCESS Citation: Fauver JR, Weger-Lucarelli J, Fakoli LS, III, Bolay K, Bolay FK, Diclaro JW, II, et al. (2018) Xenosurveillance heijastaa perinteisiä näytteenottotekniikoita ihmisen patogeenien tunnistamiseksi: Vertaileva tutkimus Länsi-Afrikassa. PLoS Negl Trop Dis 12(3): e0006348. https://doi.

**Tulos**

Xenosurveillance heijastaa perinteisiä näytteenottotekniikoita ihmisen patogeenien tunnistamiseksi: Vertaileva tutkimus Länsi-Afrikassa

**Esimerkki 1.3003**

Taustaa: Joukkoliikenteessä käytettävien ajoneuvojen kaltaisten kokoontumispaikkojen pinnat voivat saastua tarttuvilla mikro-organismeilla ja helpottaa tautien leviämistä. Desinfioimme H1N1-influenssavirusten saastuttamia pintoja käyttämällä vetyperoksidihöyryä (HP) alle 100 ppm:n pitoisuuksilla ja trietyleeniglykolin (TEG) kyllästämää ilmaa, joka sisälsi 2 ppm TEG:tä 258 C:ssa. MenetelmätInfluenssavirukset vesisuspensioissa talletettiin ruostumattomasta teräksestä valmistetuille kupareille, niiden annettiin kuivua ympäristön olosuhteissa ja altistettiin sitten enintään 15 minuutin ajan 10-90 ppm:n HP-höyrylle tai TEG:llä kyllästetylle ilmalle. Virusmääritykset tehtiin liuoksella, jota käytettiin virusten pesemiseen näiltä kupareilta ja kupareilta, jotka oli käsitelty samalla tavalla mutta joita ei ollut altistettu HP- tai TEG-höyrylle. Tulokset: Altistuminen 10 ppm:n HP-höyrylle johti 2,5 minuutin kuluttua 99 prosentin inaktivoitumiseen. TEG:llä kyllästetyssä ilmassa 25-298 °C:n lämpötilassa desinfiointinopeus oli noin 1,3 log 10 reduktiota tunnissa, mikä on noin 16 kertaa nopeampi kuin mitattu luonnollinen inaktivoitumisnopeus ympäristöolosuhteissa. Päätelmät: 10 ppm HP:n tai 2 ppm TEG:n höyrypitoisuudet voivat tarjota tehokkaan pintadesinfektion. Näillä alhaisilla pitoisuuksilla jopa lentokoneen ilmailutekniikan vaurioitumismahdollisuus on oletettavasti minimaalinen. TEG-höyryn 2 ppm:n pitoisuudella ei ole periaatteessa mitään terveysriskejä ihmisille.

**Tulos**

Influenssavirusten inaktivointi pinnoilla käyttämällä vetyperoksidia tai trietyleeniglykolia pieninä höyrypitoisuuksina.

**Esimerkki 1.3004**

NLR-proteiinit (nukleotidia sitova domeeni, leusiinirikkaita toistoja sisältävät proteiinit) ovat nopeasti nousseet keskeisiksi immuniteetin ja tulehduksen säätelijöiksi, joilla on todistetusti merkitystä ihmisen sairauksissa. Paljon huomiota on kiinnitetty useiden NLR-proteiinien kykyyn aktivoida inflammasomikompleksia ja ohjata tulehdussytokiinien proteolyyttistä prosessointia; NLR-proteiinit säätelevät kuitenkin myös tärkeitä inflammasomista riippumattomia toimintoja immuunijärjestelmässä. Tässä katsauksessa käsittelemme useita näistä toiminnoista, mukaan lukien kanonisen ja ei-kanonisen NF-κB:n aktivaation, MAP-kinaasiaktivaation, sytokiinien ja kemokiinien tuotannon, antimikrobisten reaktiivisten happilajien tuotannon, tyypin I interferonin tuotannon ja RNaasi L:n aktiivisuuden säätely. Tutkimme myös näiden toimintojen mekaanista perustaa ja esittelemme alan nykyisiä haasteita.

**Tulos**

Miten ei-tulehdussuuntaiset NLR:t toimivat synnynnäisessä immuunijärjestelmässä?

**Esimerkki 1.3005**

Viruksen RNA- ja proviirin DNA-statuksen määrittämiseksi luonnollisesti tartunnan saaneista kissoista käytettiin pesäkkeistä PCR-määritystä. Valituille näytteille, jotka olivat FeLV-positiivisia PCR:n avulla, tehtiin sekvensointi, fylogeneettinen analyysi ja motiivien haku. Niistä 39 näytteestä, jotka olivat positiivisia FeLV p27 -antigeenin suhteen, 87,2 prosenttia (34/39) vahvistettiin positiivisiksi pesäkkeellisellä PCR:llä. FeLV-proviraalista DNA:ta havaittiin 38:ssa (97,3 %) p27-antigeenin suhteen negatiivisista näytteistä. Malesialaiset FeLV-isolaatit ovat hyvin samankaltaisia, ja niiden homologia on 91-100 prosenttia. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että malesialaiset FeLV-isolaatit jakautuivat kahteen klusteriin, joista suurin osa (86,2 %) oli samankaltaisia FeLV-K01803-kannan kanssa ja pienempi osa (13,8 %) FeLV-GM1-kannan kanssa. Erilaisia tehostinmotiiveja, kuten NF-GMa, Krox-20/WT1I-del2, BAF1, AP-2, TBP, TFIIF-beta, TRF ja TFIID, havaittiin esiintyvän joko yksittäisinä, kahtena, kolmena tai viiden motiivin sarjoina eri kohdissa U3-LTR-gag-alueella. Tämä tulos vahvistaa FeLV-viruksen RNA:n ja proviruksen DNA:n esiintymisen luonnollisesti tartunnan saaneissa kissoissa. Malesian FeLV-isolaatit ovat hyvin samankaltaisia, ja suurin osa niistä on läheistä sukua Yhdistyneen kuningaskunnan isolaatille. Tämä tutkimus tarjoaa ensimmäiset molekyylipohjaiset tiedot FeLV:stä Malesiassa. Lisäksi on tunnistettu erilaisia tehostinmotiiveja, jotka todennäköisesti liittyvät FeLV:hen liittyvään patogeneesiin.

**Tulos**

Molekyylitunnistus, fylogeneettinen analyysi ja transkriptiomotiivien tunnistaminen Malesiassa luonnollisesti tartunnan saaneista kissoista peräisin olevassa kissojen leukemiaviruksessa.

**Esimerkki 1.3006**

Virusinfektiot aiheuttavat maailmanlaajuisesti monia sairauksia, jotka aiheuttavat sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Rokotuksia ja hoitoja on saatavilla vain suhteellisen harvoja virusinfektioita vastaan, eikä aina siellä, missä niitä tarvitaan. Tieto tartuntareiteistä voi kuitenkin ehkäistä virusinfektioita. Tämän tutkimuksen yhteydessä mitattiin Viruskenner-nimisen yläkoulun opetusmoduulin vaikutuksia tietoihin, asenteisiin ja riskikäyttäytymiseen virusinfektioiden osalta. Ei-satunnaistettu interventiotutkimus toteutettiin huhtikuun ja elokuun 2015 välisenä aikana, jotta voitiin arvioida tämän kahden kuukauden koulutusmoduulin vaikutusta 684 yläkoululaisen tietoihin, asenteisiin ja käyttäytymiseen Alankomaissa, Surinamissa ja Indonesiassa. Alankomaissa lisättiin 184 oppilaan kontrolliryhmä. Asennetta ja käyttäytymistä koskeville kysymyksille tehtiin faktorianalyysi. Vertailevia analyysejä ennen ja jälkeen testin maittain tehtiin käyttämällä moninkertaista lineaarista regressiota, riippumattomien otosten T-testejä ja yksisuuntaista varianssianalyysiä. Nämä osoittivat, että alankomaalaisten ja surinamilaisten ryhmien tietämys virusinfektioista ja tartuntatautien ehkäisystä lisääntyi merkittävästi, kun taas indonesialaisten osallistujien tietämys lisääntyi selvästi. Hollantilaisen kontrolliryhmän tietämys oli yleisesti ottaen vähentynyt. Regressioanalyysit osoittivat, että osallistumisen ja ajankohdan välillä oli merkittävä yhteisvaikutus tietoihin, asenteisiin ja tietoisuuteen sekä käyttäytymiseen ja infektioriskiin. Asenteet paranivat merkittävästi interventioryhmässä. Tietojen, asenteiden ja käyttäytymisen väliset Pearsonin korrelaatiokertoimet osoittautuivat positiivisiksi. Huomautus: Täydentävät taulukot ja kuva ovat osoitteessa www.ajtmh.org.

**Tulos**

Kokemukset monikansallisesta, toisen asteen koulutusmoduulista, jossa keskitytään virustartuntojen ehkäisyyn.

**Esimerkki 1.3007**

Tartunnanaiheuttajan immunogeenistä proteiinigeeniä koodaavan plasmidi-DNA:n rokottaminen on uusi lähestymistapa uuden sukupolven rokotteiden kehittämiseen eläinten tartuntatautien ehkäisemiseksi. DNA-rokotteiden mahdollisuudet toimia emon vasta-aineiden läsnä ollessa, niiden vakaus ja kustannustehokkuus sekä se, että ne eivät vaadi kylmäketjua, ovat lisänneet rokotteiden tulevaisuudennäkymiä. Vaikka nukleiinihapporokotusten alalla on saavutettu suuria edistysaskeleita, on vielä monia alueita, jotka vaativat lisätutkimuksia, jotta ne voitaisiin panna täytäntöön terveellisesti käytännössä. Tärkeimpiä huolenaiheita ovat rokotteen toimittaminen, sopivien vektoreiden suunnittelu ja sytotoksiset T-soluvasteet. Myös DNA-rokotteiden aikaansaama immuunivaste ei ole yksiselitteinen, koska in vivo ilmentyvän proteiinin pitoisuudesta ei ole tietoa. Vaihtoehtoisia siirtojärjestelmiä, joiden transfektiotehokkuus on suurempi, ja sytokiinien käyttöä immunomodulaattoreina on tutkittava edelleen. Viime aikoina on pyritty muokkaamaan ja pidentämään dendriittisten solujen aktiivista elinikää, jotta antigeenin esittäminen olisi tehokkaampaa. DNA-rokotteiden kliinisiä kokeita tehdään parhaillaan sellaisten tautien torjumiseksi kuin hankittu immuunipuutosoireyhtymä (AIDS), influenssa, malaria ja tuberkuloosi ihmisillä sekä suu- ja sorkkatauti, Aujeskyn tauti, sikarutto, raivotauti, koiran penikkatauti ja bruselloosi eläimillä. Tässä katsauksessa korostetaan DNA-rokotteiden keskeisiä ominaisuuksia ja toimenpiteitä niiden tehokkuuden parantamiseksi, jotta voidaan kehittää tehokas ja uudenlainen rokotusstrategia eläintauteja vastaan.

**Tulos**

DNA-rokotteet ja niiden sovellukset eläinlääketieteellisessä käytännössä: nykynäkymät

**Esimerkki 1.3008**

Taustaa: Se on monimutkainen puolustusmyrkky, jossa on laaja valikoima farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä. Jotkut näistä yhdisteistä ovat hyödyllisiä ihmisen terapeuttisessa käytössä. Farmakologisissa sovelluksissa käytettävää mehiläismyrkkyä on kahta päämuotoa: manuaalisesti (tai säiliön häiritsemällä) uutettu rauhasmyrkky (GV) ja sähköisen stimulaation avulla uutettu myrkky (ESV). Näiden kahden myrkymuodon proteomivertailu ja ESV:n fosforylaatiotilanteen ymmärtäminen on vielä hyvin vähäistä. Tässä tutkimuksessa GV:n ja ESV:n proteomeja verrattiin sekä geelipohjaisella että geelittömällä proteomiikan menetelmällä, ja ESV:n fosfoproteomi määritettiin TiO 2 -rikastuksen avulla. Tulokset: GV:stä tunnistetuista 43 proteiinista < 40 % oli myrkkyjen toksiineja, ja > 60 % proteiineista oli ei-toksisia proteiineja, jotka johtuivat kontaminaatiosta, joka johtui rauhaskudoksen vaurioitumisesta uuton aikana ja mehiläisten kuolemasta. ESV:ssä tunnistetuista 17 proteiinista 14 proteiinia (>80 %) oli myrkkyproteiineja, ja useimmat niistä esiintyivät runsaampina kuin GV:ssä. Lisäksi tunnistettiin kaksi uutta proteiinia (dehydrogenaasi/reduktaasi SDR-perheen jäsen 11:n kaltainen ja histoni H2B.3:n kaltainen) ja kolme uutta fosforylaatiokohtaa (ikarapiini (S43), fosfolipaasi A-2 (T145) ja apamiini (T23)). Päätelmät: Tietomme osoittavat, että manuaalisesti uutettu myrkky eroaa ESV:n avulla uutetusta myrkystä, ja nämä erot voivat olla tärkeitä niiden käytön kannalta farmakologisina aineina. ESV voi olla GV:tä tehokkaampi mahdollinen farmakologinen lähde, koska sen myrkkyproteiinipitoisuus on suurempi, tuotanto on tehokkaampaa ja koska mehiläisiä ei tarvitse tappaa. ESV:n kolme äskettäin tunnistettua fosforyloitua myrkkyproteiinia voivat saada aikaan erilaisen immuunivasteen antigeenisten determinanttien spesifisen tunnistamisen kautta. Kaksi uutta myrkkyproteiinia laajentavat mehiläismyrkkyjen proteomin kattavuutta.

**Tulos**

Proteomi- ja fosfoproteomianalyysi mehiläisen (Apis mellifera) myrkystä, joka on kerätty sähköstimulaation ja myrkkyrauhasen manuaalisen uuton avulla Proteomi- ja fosfoproteomianalyysi mehiläisen (Apis mellifera) myrkystä, joka on kerätty sähköstimulaation ja myrkkyrauhasen manuaalisen uuton avulla

**Esimerkki 1.3009**

Taustaa: Bocavirukset luokitellaan yksijuosteisten DNA-virusten Parvoviridae-heimoon kuuluvaksi suvuksi, ja ne ovat patogeenisiä joillakin nisäkäslajeilla. Koirilla on aiemmin raportoitu kahdesta lajista, koirien minuuttiviruksesta (MVC), joka liittyy vastasyntyneiden sairauksiin ja hedelmällisyyshäiriöihin, ja koiran bocaviruksesta (CBoV), joka liittyy hengitystiesairauksiin. Tulokset: Tässä tutkimuksessa tunnistimme ja luonnehdimme uuden bocaviruksen, jonka nimesimme Canine bocavirus 3:ksi (CnBoV3), käyttämällä syväsekvensointia rikastetuista viruspartikkeleista, jotka saatiin sellaisen koiran maksasta, jolla oli vakava hemorraginen gastroenteriitti, nekrotisoiva vaskuliitti, granulomatoottinen imusolmuketulehdus ja anurinen munuaisten vajaatoiminta. CnBoV3:n kolmessa tärkeimmässä ORF:ssä (NS1, NP1 ja VP1) oli alle 60 % aa:n identiteetti muiden bocavirusten vastaavien kanssa, mikä tekee siitä ICTV-kriteerien perusteella uuden lajin. Käänteinen PCR osoitti, että maksassa esiintyi genomin konkatemeroituneita tai sirkulaarisia muotoja. Päätelmät: Me karakterisoimme geneettisesti koiran maksassa esiintyvän bocaviruksen, joka eroaa suuresti aiemmista hengitystie- ja ulostenäytteistä löydetyistä koirien bocaviruksista. Sen rooli tämän eläimen monimutkaisessa sairaudessa on vielä selvittämättä.

**Tulos**

Uusi bocavirus koiran maksassa

**Esimerkki 1.3010**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen vasta-aineet seerumissa tutkittiin 18 SARS-potilaalta 1 kuukauden ja 3 kuukauden välein taudin puhkeamisen jälkeen. Kaikki potilaat yhtä lukuun ottamatta, jotka eivät ottaneet verinäytettä 1 kuukauden kohdalla, testattiin positiivisesti immunoglobuliini G (IgG) -vasta-aineen osalta 1 kuukauden kohdalla. Viidelletoista 17:stä testattiin IgM-vasta-aine positiivisesti 1 kuukauden kohdalla. Useimpien potilaiden seerumin IgM-vasta-aine muuttui havaitsemattomaksi 6 kuukauden kuluessa SARSin puhkeamisesta. IgG-vasta-aine pysyi positiivisena kaikilla 17 potilaalla, joiden seerumi tutkittiin 1 vuoden kuluttua taudin puhkeamisesta.

**Tulos**

SARS-potilaiden vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronavirukselle spesifisen vasta-aineen pitkittäisanalyysi.

**Esimerkki 1.3011**

Taustaa: Hengitystieinfektioiden epidemiologiaa päivähoitokohortissa ei ole tutkittu molekyylitekniikoilla. Tavoitteet: (1) Määrittää RTI:iden yleinen esiintyvyys päivähoitokohortissa käyttämällä reaaliaikaista käänteistä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR). (2) Määrittää tiettyjen hengitystievirusten suhteellinen esiintyvyys ja vaikutus sekä luonnehtia ja vertailla näihin taudinaiheuttajiin liittyviä kliinisiä piirteitä. Tutkimuksen suunnittelu: Tässä prospektiivisessa kohorttitutkimuksessa, joka toteutettiin helmikuusta 2006 huhtikuuhun 2008, otettiin nenänäytteet 0-30 kuukauden ikäisiltä oireilevilta lapsilta, jotka olivat kirjoilla kokopäiväisessä päivähoidossa. RT-PCR suoritettiin hengitystie-synktioviruksen (RSV), ihmisen metapneumoviruksen (MPV), influenssavirusten A ja B, parainfluenssan (PIV), adenoviruksen (AdV), ihmisen koronavirusten (CoV) ja rinoviruksen (RhV) osoittamiseksi. Jokaisesta sairaudesta täytettiin oirepäiväkirja. Tulokset: Seurasimme 119 lasta (keski-ikä 10 kuukautta; vaihteluväli 2-24 kuukautta) 115 lapsivuoden ajan. Keskimääräinen vuotuinen RTI:n ilmaantuvuus lasta kohti oli 4,2 ensimmäisenä tutkimusvuonna ja 1,2 toisena tutkimusvuonna. Vähintään yksi virus tunnistettiin 67 prosentissa RTI-tapauksista. Rinnakkaisinfektiot olivat yleisiä (27 % RTI:istä), ja RhV, CoV ja AdV olivat yleisimpiä rinnakkaisaiheuttajia. PIV tunnistettiin 12 prosentissa RTI:istä, ja PIV4:n esiintyvyys oli suuri. Virukset, joilla oli suurin vaikutus väestöömme, olivat RSV, RhV ja AdV. Päätelmät: Molekyylitekniikoiden avulla viruksia tunnistettiin noin kaksi kertaa niin monessa RTI:ssä kuin päiväkotikohortissa aiemmin on raportoitu. Äskettäin tunnistettujen virusten, kuten HMPV:n ja CoV:n alatyyppien, aiheuttamat infektiot olivat harvinaisempia ja vaikeampia kuin RSV:n, AdV:n ja RhV:n aiheuttamat infektiot. Julkaisija Elsevier B.V.

**Tulos**

Viruksen aiheuttamien hengitystieinfektioiden epidemiologia päivähoitoon osallistuvien imeväisten ja pikkulasten prospektiivisessa kohortissa.

**Esimerkki 1.3012**

Kiina ratifioi taloudellisia, sosiaalisia ja sivistyksellisiä oikeuksia koskevan kansainvälisen yleissopimuksen vuonna 2001. Näin ollen sillä on yleissopimuksen 12 artiklan mukaiset velvoitteet toteuttaa asianmukaisia toimenpiteitä kansallisella tasolla, jotta oikeus terveyteen toteutuisi Kiinassa. Vastuu on tärkeä osa oikeutta terveyteen. Tässä artikkelissa tarkastellaan, voiko länsimainen tilivelvollisuuden käsite, joka on hiljattain tuotu Kiinaan, parantaa terveysoikeuden suojelua Kiinan nykyisissä poliittisissa, oikeudellisissa ja kulttuurisissa puitteissa. Tässä yhteydessä tarkastellaan Kiinan nykyisiä institutionaalisia mekanismeja ja pohditaan vähemmän muodollisten mekanismien käyttöä, joiden avulla vastuuvelvolliset voitaisiin saattaa vastuuseen Kiinassa. Tarkemmin sanottuna tässä artikkelissa luodaan katsaus erilaisiin terveyteen liittyviin vastuuvelvollisuusmekanismeihin, kuten oikeudelliseen, poliittiseen, hallinnolliseen, ammatilliseen ja sosiaaliseen vastuuseen. Artikkelissa todetaan, että vaikka Kiinassa on olemassa perusta oikeutta terveyteen koskevalle vastuuvelvollisuuskehykselle, pitkäaikaiset kulttuuriset ja poliittiset esteet haittaavat vastuuvelvollisuusmekanismien tehokasta toimintaa.

**Tulos**

Vastuuvelvollisuusmekanismit terveysoikeuden toteuttamiseksi Kiinassa

**Esimerkki 1.3013**

Taustaa: Allogeeninen luuydinsiirto (allo-BMT) on potentiaalisesti parantava hoito useisiin hematologisiin sairauksiin, mutta hyötyjä, mukaan lukien graft-versus-tumor (GVT) -aktiivisuus, rajoittaa graft-versus-host-disease (GVHD). Karsinoembryoniseen antigeeniin liittyvä soluadheesiomolekyyli 1 (Ceacam1) on transmembraaninen glykoproteiini, jota esiintyy epiteelissä, T-soluissa ja monissa kasvaimissa. Se säätelee erilaisia fysiologisia ja patologisia prosesseja, kuten kasvainten biologiaa, leukosyyttien aktivoitumista ja energian homeostaasia. Aiemmat tutkimukset viittaavat siihen, että Ceacam1 säätelee tulehdusta negatiivisesti tulehduksellisten suolistosairauksien malleissa. Menetelmät: Tutkimme Ceacam1:tä GVHD:n ja GVT:n säätelijänä allogeenisen luuydinsiirron (allo-BMT) jälkeen hiirimalleissa. In vivo Ceacam1 2/2 T-solut aiheuttivat lisääntynyttä GVHD-kuolleisuutta ja paksusuolen GVHD:tä, ja suuremmat määrät luovuttajan T-soluja olivat positiivisia aktivaatiomarkkereille (CD25 hi , CD62L lo ). Lisäksi Ceacam1 2/2 CD8 T-soluilla oli suurempi suolistoon kulkeutuvan integriinin a 4 b 7 ilmentymä, vaikka sekä CD4- että CD8 T-solujen määrä suolistossa lisääntyi siirron jälkeen. Ceacam1 2/2 -vastaanottajilla oli myös lisääntynyt GVHD-kuolleisuus ja paksusuolen GVHD, ja alloreaktiivisten T-solujen aktivoituminen oli lisääntynyt. Lisäksi Ceacam1 2/2 -hiirillä oli lisääntynyt kuolleisuus ja vähentynyt uusiutuvien ohutsuolen kryptien määrä säteilyaltistuksen jälkeen. Sitä vastoin Ceacam1:ää yliekspressoivat T-solut aiheuttivat heikentynyttä kohde-elin- ja systeemistä GVHD:tä, mikä korreloi luovuttajan T-solujen määrän vähenemiseen kohdekudoksissa ja kuolleisuuteen. Lopuksi Ceacam1 + lymfooma -mallissa siirteen ja kasvaimen välinen eloonjääminen parani Ceacam1 2/2 -soluja saaneilla eläimillä verrattuna kontrollin T-soluihin.

**Tulos**

Ceacam1 erottaa siirteen ja isäntäkudoksen välisen taudin siirteen ja kasvaimen välisestä toiminnasta kokeellisen allogeenisen luuydinsiirron jälkeen.

**Esimerkki 1.3014**

Biomolekyylisekvenssien tietokantojen räjähdysmäinen kasvu on synnyttänyt monia lähestymistapoja tallennus-, haku-, luokittelu- ja analysointitarpeita varten. Alignment-vapaat tekniikat, kuten graafiset esitys- ja numeeriset karakterisointimenetelmät (GRANCH), ovat mahdollistaneet suurten sekvenssien yksityiskohtaiset analyysit, ja niille on löydetty useita erilaisia sovelluksia eukaryoottisilla ja prokaryoottisilla aloilla. Erityisesti, kun muistutetaan lyhyesti influenssapandemioiden historiasta, olemme seuranneet virusinfektioiden, kuten vuoden 1997 lintuinfluenssan, etenemistä ja todenneet, että virus voi levitä konservoituneena tilassa ja ajassa, että influenssavirus voi käydä läpi melko huomattavia rekombinaation kaltaisia tapahtumia segmentoituneissa geeneissä, että neuraminidaasin ja hemagglutiniinin pintaproteiinien tietyt segmentit pysyvät konservoituneina ja että ne voidaan kohdistaa peptidirokotteisiin. Kerromme yksityiskohtaisesti muutamista edustavista GRANCH-tekniikoista antaaksemme välähdyksen siitä, miten näitä menetelmiä käytetään kvantitatiivisten sekvenssikuvaajien laatimisessa DNA-, RNA- ja proteiinisekvenssien analysoimiseksi ja merkityksellisten tulosten saamiseksi. Lopuksi tarkastelemme valvontatekniikoita ja erityisesti sitä, miten GRANCH-tekniikoita voidaan käyttää tähän tarkoitukseen, ja kerromme ennusteista, joita on tehty lintuinfluenssapandemian mahdollisesta muuntumisesta ihmisiin tarttuviksi pandemian aiheuttajiksi.

**Tulos**

Nukleiinihapposekvenssien rinnastusvapaat analyysit graafisen esityksen avulla (erityisesti lintuinfluenssa- ja sikainfluenssapandemian osalta)

**Esimerkki 1.3015**

Angiotensiiniä konvertoivat entsyymit (ACE:t) ovat reniini-angiotensiinijärjestelmän keskeisiä katalyyttisiä komponentteja, jotka säätelevät tarkasti verenpainetta tasapainottamalla toistensa vaikutuksia. ACE:n eston on osoitettu parantavan patologiaa sydän- ja verisuonitaudeissa, kun taas ACE2 on sydäntä suojaava sydänsairauksissa. Mekanismeja, joilla ACE2 välittää sydäntä suojaavia toimintojaan, ei kuitenkaan ole vielä täysin selvitetty. Tässä tutkimuksessa osoitetaan, että sekä ACE että ACE2 sitoutuvat integriini-alayksiköihin RGD:stä riippumattomalla tavalla ja että ne voivat toimia solujen adheesiosubstraatteina. Osoitamme, että ACE2:n soluvälitteinen ilmentyminen lisää solujen adheesiota. Lisäksi esitämme todisteita siitä, että liukoinen ACE2 (sACE2) kykenee tukahduttamaan FAK:n välittämää integriinisignaalia. Lisäksi sACE2 lisää Aktin ilmentymistä, mikä alentaa signaalimolekyylin fosforyloidun Aktin osuutta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että ACE2:lla on rooli solun ja solun vuorovaikutuksessa ja että se mahdollisesti hienosäätää integriinisignalointia. Näin ollen ACE2:n ilmentyminen ja pilkkoutuminen plasmakalvolla voi vaikuttaa solun ja solunulkoisen matriksin välisiin vuorovaikutuksiin ja solujen selviytymistä ja lisääntymistä välittävään signalointiin. ACE2:n ektodomeenin irtoamisella voi näin ollen olla merkitystä patologisen sydämen uudelleenmuodostuksen prosessissa.

**Tulos**

Angiotensiinikonvertaasientsyymi (ACE) ja ACE2 sitovat integriinejä ja ACE2 säätelee integriinisignaalia.

**Esimerkki 1.3016**

Epimedium koreanum Nakai -kasvia on käytetty laajasti perinteisessä korealaisessa ja kiinalaisessa lääketieteessä useiden sairauksien hoitoon. Huolimatta kasvin tunnetusta immuunijärjestelmää muokkaavasta potentiaalista ja kemiallisesta koostumuksesta, tieteellistä tietoa sen antiviraalisista ominaisuuksista ja vaikutustavasta ei ole täysin tutkittu. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Epimedium koreanum Nakai -kasvin vesipitoisen uutteen laajaa antiviraalista spektriä ja toimintatapaa in vitro, ja lisäksi määritettiin BALB/c-hiirillä suojavaikutus eri influenssa A:n alatyyppejä vastaan. Tehokas annos Epimedium koreanum Nakai -uutetta vähensi selvästi influenssa A -viruksen (PR8), Vesicular Stomatitis -viruksen (VSV), Herpes Simplex -viruksen (HSV) ja Newcastlen tautiviruksen (NDV) lisääntymistä RAW264.7- ja HEK293T-soluissa. Mekaanisesti havaitsimme, että Epimedium koreanum Nakain vesipitoinen uute indusoi tyypin I IFN:n ja pro-inflammatoristen sytokiinien eritystä ja sitä seuraavaa antiviraalisen tilan stimulointia soluissa. Uutteen eri aineosista kversetiinillä vahvistettiin olevan huomattavia antiviraalisia ominaisuuksia. Epimedium koreanum Nakai -uutteen oraalisella annostelulla oli ennaltaehkäiseviä vaikutuksia BALB/c-hiirillä Virukset 2015, 7 353 erittäin patogeenisten influenssa A -alatyyppien (H1N1, H5N2, H7N3 ja H9N2) tappavia annoksia vastaan. Näin ollen Epimedium koreanum Nakai -kasvin uutteella ja sen komponenteilla on rooleja immunomodulaattoreina synnynnäisessä immuunivasteessa, ja ne voivat olla potentiaalisia ehdokkaita ennaltaehkäiseviin tai terapeuttisiin hoitoihin erilaisia viruksia vastaan eläimillä ja ihmisillä.

**Tulos**

Epimedium koreanum Nakai osoittaa laajaa antiviraalista aktiivisuutta in vitro ja in vivo indusoimalla solujen antiviraalista tilaa.

**Esimerkki 1.3017**

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. Nautojen kokeellisen naudan herpesvirus-1 (BHV-1) -infektion vaikutus naudan leukosyyttien ex vivo -vuorovaikutukseen Mannheimia (Pasteurella) haemolytica -leukotoksiinin kanssa Tiivistelmä Mannheimia (Pasteurella) haemolytica A1 tuottaa solunulkoista leukotoksiinia (LKT), jonka on raportoitu sitovan märehtijöiden leukosyyttien b 2 -integriiniä CD11a/CD18 (LEA-1). LKT:hen sitoutuminen saa aikaan näiden solujen aktivoitumisen ja sitä seuraavan sytolyysin. Tiedetään hyvin, että aktiivinen virusinfektio lisää huomattavasti nautojen alttiutta pasteurelloosille. Ymmärtääksemme paremmin mekanismia, jolla tämä tapahtuu, tutkimme naudan herpesvirus-1:n (BHV-1) kokeellisen in vivo -infektion vaikutuksia naudan leukosyyttien ja M. haemolytica LKT:n vuorovaikutukseen ex vivo. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että aktiivinen BHV-1-infektio lisäsi b 2 -integriinin CD11a/CD18:n ilmentymistä (mAb BAT75:llä määriteltynä) naudan perifeerisen veren neutrofiileissä, lisäsi LKT:n sitoutumista keuhko-keuhkorakkulalevolaarisen huuhtelun (BAL) leukosyytteihin ja perifeerisen veren neutrofiileihin ja lisäsi LKT:n aiheuttamaa BAL-leukosyyttien ja perifeerisen veren leukosyyttien tappamista. Lisäksi BHV-1 lisäsi huomattavasti BAL:n määrää, mikä johti siihen, että keuhkoissa oli paljon enemmän LKT:hen reagoivia soluja. Nämä havainnot saattavat osittain selittää BHV-1-tartunnan saaneiden nautojen lisääntyneen alttiuden keuhkopasteurelloosille. #

**Tulos**

4 2 7 ( 0 1 ) 0 0 3 9 7 -X

**Esimerkki 1.3018**

Kehitimme ViReMa-algoritmin (Viral-Recombination-Mapper), joka tarjoaa monipuolisen alustan rekombinaatiokohtien nopeaan, herkkään ja nukleotidieresoluutioon perustuvaan havaitsemiseen virusgenomissa seuraavan sukupolven sekvensointidatan avulla. Sen sijaan, että ViReMa kartoittaisi lukusegmenttejä, joiden pituus ja sijainti on ennalta määritetty, se luo dynaamisesti liikkuvia lukusegmenttejä. ViReMa yrittää aluksi kohdistaa lukeman 5 0-pään referenssigenomiin Bowtie-siemenpohjaisen kohdistuksen avulla. Tämän jälkeen luetaan uusi lukusegmentti joko poistamalla kaikki lukusegmentin 3 0 päässä olevat linjaamattomat nukleotidit tai leikkaamalla lukusegmentin ensimmäinen nukleotidi. Tätä jatketaan iteratiivisesti, kunnes kaikki lukusegmentin osat on joko kartoitettu tai leikattu. Kun käytössä on useita referenssigenomeja, on mahdollista havaita viruksen ja isännän välinen tai virusten välinen rekombinaatio. ViReMa pystyy myös havaitsemaan insertio- ja substituutiotapahtumia sekä useita rekombinaatiokohtia yhden lukeman sisällä. Kartoittamalla rekombinaatiotapahtumien jakautumista parvihuoneviruksen genomissa osoitamme, että tämän tiedon avulla voidaan löytää de novo toiminnallisia motiiveja, jotka sijaitsevat viruksen genomin konservoiduilla alueilla.

**Tulos**

Virusten funktionaalisten genomisten motiivien löytäminen ViReMa-ohjelmalla - Virus Recombination Mapper - seuraavan sukupolven sekvensointidatan analysoimiseksi.

**Esimerkki 1.3019**

Tavoitteet - Bakteerien merkitys aikuisten akuuteissa hengitystiesairauksissa ja niiden vuorovaikutus virusinfektioiden kanssa tunnetaan puutteellisesti. Tässä tutkimuksessa testattiin hypoteesia, jonka mukaan bakteerien yhteisinfektio ARI:n aikana lisää hengitysteiden tulehdusta ja sairauden vakavuutta. Menetelmät - Kaksi 97 näytteen ryhmää valittiin satunnaisesti multiplex-PCR:llä tunnistetuista viruspositiivisista ja virusnegatiivisista nenänäytteistä, jotka saatiin aikuisilta, joilla oli uusi ARI, ja 40 kontrollinäytettä kerättiin terveiltä aikuisilta. Kaikista näytteistä analysoitiin kvantitatiivisella PCR:llä Haemophilus influenza (HI), Moraxella catarrhalis (MC) ja Streptococcus pneumonia (SP). Yleisillä lineaarisilla malleilla testattiin hengitystiepatogeenien, biomarkkereiden (nenähuuhtelun neutrofiilit ja CXCL8) ja ARI:n vakavuuden välisiä yhteyksiä. Tulokset: ARI:ta sairastavien aikuisten nenänäytteet sisälsivät todennäköisemmin bakteereja (37 % yhteensä; HI=28 %, MC=14 %, SP=7 %) verrattuna terveiden aikuisten näytteisiin (5 % yhteensä; HI=0 %, MC=2,5 %, SP=2,5 %; p<0,001). ARI-näytteistä bakteereja havaittiin todennäköisemmin virusnegatiivisista näytteistä kuin viruspositiivisista näytteistä (46 % vs. 27 %; p=0,0046). Bakteerien esiintyminen liittyi merkitsevästi lisääntyneeseen CXCL8- ja neutrofiilien määrään, mutta ei lisääntyneisiin oireisiin. Johtopäätös - Patogeeniset bakteerit havaittiin useammin virusnegatiivisessa ARI:ssa, ja niihin liittyi myös lisääntyneitä tulehdusbiomarkkereita. Nämä havainnot viittaavat siihen, että bakteerit voivat lisätä viruksen aiheuttamaa ARI:tä ja edistää hengitysteiden tulehdusta. Yhteenveto-Testasimme, liittyivätkö bakteeripatogeenit ARI-sairauteen ja tulehdukseen. Bakteereja havaittiin useammin nenäneritteessä ARI:n aikana, erityisesti näytteissä, joissa ei ollut havaittavissa viruksia, ja ne liittyivät lisääntyneeseen hengitystieinflammaatioon, mutta eivät lisääntyneisiin oireisiin.

**Tulos**

Virus- ja bakteeripatogeenien havaitseminen akuuteissa hengitystieinfektioissa NIH Public Access (julkinen pääsy)

**Esimerkki 1.3020**

Norovirukset aiheuttavat suolistosairauksia ihmisillä, lehmillä, sioilla, hiirillä ja viime aikoina myös koirilla. Vuonna 2007 Italiassa tunnistettiin ja luonnehdittiin ensimmäinen koiran norovirus (CNV). Myöhemmissä tutkimuksissa CNV:tä on havaittu Portugalista, Kreikasta ja Yhdysvalloista peräisin olevien koirien ulosteissa. CNV:n esiintyvyyden tutkimiseksi Yhdistyneen kuningaskunnan koirapopulaatiossa 228 koiran ulostenäytteestä tutkittiin CNV:n varalta qPCR:llä ja 396 seeruminäytteestä tutkittiin CNV-vasta-aineet. Koiran ulostenäytteistä uutetun RNA:n qPCR:llä ei havaittu yhtään CNV-positiivista näytettä vuosina 2012-2013 kerättyjen, ripuli- ja kontrollikoirilta kerättyjen näytteiden perusteella. Kolmen eri CNV-kannan CNV-viruksen kaltaisia hiukkasia tuotettiin rekombinanttibaculoviruksilla ja tehtiin seroprevalenssiseulonta. Koirien seerumissa havaittiin merkittäviä määriä CNV-vasta-aineita; 38,1 prosenttia vuosina 1999-2001 kerätyistä näytteistä ja 60,1 prosenttia vuosina 2012-2013 kerätyistä näytteistä oli seropositiivisia. Seroprevalenssin kasvu ajan myötä (p,0,001) viittaa siihen, että seulotut CNV-kannat ovat yleistymässä. Eri CNV-kantojen seroprevalenssissa havaittiin myös vaihtelua. Kaksi kolmasosaa koirista oli seropositiivisia yhdelle kannalle, kun taas loput kolmesta olivat seropositiivisia kahdelle tai kolmelle analysoidulle kannalle. Tämä tutkimus on ensimmäinen todiste siitä, että CNV:tä esiintyy Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja että seroprevalenssi on todettu useille kiertäville kannoille. Tämä edellyttää lisätutkimuksia ja tietoisuuden lisäämistä tästä äskettäin löydetystä koiraviruksesta.

**Tulos**

Serologiset todisteet useista koirien noroviruskannoista Yhdistyneen kuningaskunnan koirapopulaatiossa.

**Esimerkki 1.3021**

Pysyvän virusinfektion syntymiseen liittyy usein yhden tai useamman mutanttiviruksen valinta. Esimerkiksi on havaittu, että genomisten ja subgenomisten mRNA-molekyylien (sgmRNA) avoin lukukehys (ORF) valikoituu naudan koronaviruksen (BCoV) persistenssin aikana, mikä johtaa translaation heikentymiseen alempana olevassa ORF:ssä. Tässä raportoimme, että BCoV:llä sitkeästi infektoituneessa soluviljelmässä tunnistettiin odottamattomasti leaderittomia genomeja leaderipitoisten genomien lisäksi. Löytö tehtiin käyttämällä head-to-tail-ligaatiomenetelmää, jossa tutkitaan genomin 59-terminaalisia sekvenssejä eri aikoina infektion jälkeen. BCoV:n viallista häiritsevää (DI) RNA:ta sisältävän johtajattoman genomisen RNA:n toiminnalliset analyysit osoittivat, että (1) johtajaton genomi pystyi toimimaan mallina negatiivisjuosteisen genomin synteesissä, vaikka se ei pysty suorittamaan replikatiivista positiivisjuosteisen genomisen RNA:n synteesiä, ja (2) johtajaton genomi säilytti toimintansa translaatiossa ja transkriptiona, vaikkakin näiden prosessien tehokkuus oli heikentynyt. Siksi tämä aiemmin tunnistamaton johtajaton genomi liittyy genomin ilmentymisen heikkenemiseen. Jää vielä selvittämättä, edistääkö johtajaton genomi pysyvän infektion syntymistä.

**Tulos**

Naudan pysyvän koronavirusinfektion aikana tunnistettu johtajaton genomi liittyy geeniekspression heikkenemiseen.

**Esimerkki 1.3022**

Tässä esitelty CVTree-verkkopalvelin (http://tlife.fudan.edu.cn/ cvtree) on uusi toteutus koko genomiin perustuvasta, linjauksista vapaasta CV-menetelmästä (composition vector) fylogeneettiseen analyysiin. Se on tehokkaampi ja käyttäjäystävällisempi kuin aiemmin julkaistu versio, joka julkaistiin Nucleic Acids Research -lehden vuoden 2004 web server -numerossa. Koko genomiin perustuvan, linjauksesta vapaan CV-menetelmän kehittäminen on tarjonnut riippumattoman tarkistuksen perinteiselle, yhteen tai muutamaan geeniin perustuvalle fylogeneettiselle analyysille. Tämä uusi toteutus pyrkii vastaamaan yhä kasvavan genomitiedon määrän asettamaan haasteeseen, ja se sisältää tietokantaansa yli 850 prokaryoottigenomia, joita päivitetään kuukausittain NCBI:stä, sekä yli 80 sienigenomia, jotka on kerätty manuaalisesti useista sekvensointikeskuksista. Tämä uusi CVTree-verkkopalvelin tarjoaa nopeamman ja vakaamman tutkimusalustan. Käyttäjät voivat ladata omia sekvenssejään löytääkseen niiden fylogeneettisen aseman palvelimen sisäänrakennetusta tietokannasta valittujen genomien joukosta. Kaikki istunnossa käytetyt sekvenssitiedot voidaan ladata pakattuna tiedostona. Vakiomuotoisten fylogeneettisten puiden lisäksi käyttäjät voivat myös valita, haluavatko he tulostaa puita, joiden monofyleettiset oksat on yhdistetty eri taksonomisiin tasoihin. Tämä ominaisuus on erityisen hyödyllinen vertailtaessa fylogeniaa ja taksonomiaa, kun käsitellään tuhansia genomeja.

**Tulos**

CVTree-päivitys: uusi suunniteltu fylogeneettinen tutkimusalusta, jossa käytetään koostumusvektoreita ja kokonaisia genomeja.

**Esimerkki 1.3023**

2000-luvun yhteiskunnat edellyttävät ennakoivampaa riskienhallintaa monilla aloilla, koska ihmiset ovat rakentaneet sosioekonomisiin järjestelmiin monimutkaisia järjestelmiä, jotka ulottuvat tieteestä ja teknologiasta, taloudesta ja rahoituksesta koulutukseen, viihteeseen ja matkailun infrastruktuuriin. Kaikki nämä järjestelmät elävät vakaudesta, jota odottamattomat riskit voivat helposti horjuttaa. Tässä tutkimuksessa verrataan eläintarhaantroponoosia ja ilmastonmuutoksen aiheuttamaa merenpinnan nousua kustannus-hyötyanalyysin avulla Koreassa. Muihin metodologisiin lähestymistapoihin nojautuen tässä tutkimuksessa osoitetaan, että kustannus-hyöty-arvio on yhdenmukainen nykyisten makrotaloudellisten spekulaatioiden kanssa, joissa oletetaan, että nämä kaksi riskiä voivat aiheuttaa BKT:n menetyksen. Tässä asiakirjassa esitellään myös poliittinen vaihtoehto, jonka mukaan luova talous edellyttää, että luodaan tutkimuslaitoksia, jotka ovat erikoistuneet näihin kahteen riskiin kustannus-hyöty-näkökulmasta.

**Tulos**

Ilmastonmuutoksen ja eläinplanktonin taloudellisten vaikutusten vertailu Koreassa: Luovan talouden edellytykset? ☆

**Esimerkki 1.3024**

Tavoitteet: Tavoitteet: Tämän artikkelin tavoitteena oli: tehdä yhteenveto daptomysiinin farmakologiasta, farmakokinetiikasta ja tehosta, tutkia sen turvallisuusprofiilia ja keskustella sen nykyisestä ja mahdollisesta roolista mikrobilääkehoitona: Vaiheen III tutkimustulokset viittaavat siihen, että daptomysiini 4 mg/kg IV QD ja vankomysiini tai puolisynteettiset penisilliinit eivät eroa toisistaan komplisoituneiden iho- ja ihorakenneinfektioiden hoidossa tehon tai siedettävyyden suhteen. Eläinkokeet viittaavat siihen, että daptomysiini saattaa olla hyödyllinen endokardiitin hoidossa. Daptomysiiniä ei ole tarkoitettu pneunionian hoitoon, sillä sen hoitotulokset ovat huonommat kuin tavanomaisen hoidon. Sitä on saatavana infuusiona, ja se sitoutuu 92-prosenttisesti plasnian proteiineihin in vitro. Terveillä aikuisilla ihmisillä daptoniasiinin jakautumistilavuus on 0,1 Ukg ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa -9 tuntia, ja se eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta (-54 %). Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, mukaan lukien hemodialyysiä ja peritoneaalidialyysiä saavat potilaat, annosvälin on oltava 48 tuntia. Annoksen säätäminen ei näytä olevan tarpeen lievän tai nioderaten maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Daptomysiinin käyttöä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole arvioitu. Harvinaisimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat ummetus, pahoinvointi, injektiokohdan reaktiot, päänsärky ja ripuli. Potilaita on myös seurattava säännöllisesti luurankolihastoksisuuden varalta. Päätelmät: Daptoniysiini voi olla hyödyllinen komplisoituneissa iho- ja ihorakenneinfektioissa ja grampositiivisissa patogeeneissä, jotka ovat resistenttejä tavanomaisille mikrobilääkkeille. Tällä hetkellä on kuitenkin saatavilla vain vähän tietoja hoidon kestosta yli 14 päivän ajan ja annoksilla > 4 mg/kg QD. (Clin Ther.

**Tulos**

Uusi lääke daptomysiini: Antimikrobinen syklinen lipopeptidi

**Esimerkki 1.3025**

Populaatioiden makroskooppisissa kuvauksissa oletetaan yleisesti, että yksilöiden väliset kohtaamiset ovat hyvin sekoittuneita, eli jokaisella yksilöllä on yhtä suuri mahdollisuus joutua kosketuksiin minkä tahansa muun yksilön kanssa. Tämän oletuksen lieventäminen voi kuitenkin olla haastavaa, koska kohtaamisten ei-sattumanvaraisuudesta on vaikea saada yksityiskohtaista tietoa. Sovelsimme tässä matemaattista mallia dengueviruksen leviämisestä Pakistanista saatuihin alueellisiin aikasarjatietoihin ja vertasimme "sekoittumisparametrien" suurimman todennäköisyyden estimaatteja, kun tietoja eritellään kaupunki- ja maaseutualueiden välisen gradientin mukaan. Osoitamme, että tämän gradientin dynamiikkaan vaikuttavat paitsi erilaiset tartuntaintensiteetit myös sekoittumiseroista johtuva epälineaarisuus eri voimakkuudella. Liikkuvuuserojen huomioon ottaminen ottamalla huomioon kaksi hienojakoista, tiheydestä riippuvaa kovariaattikerrosta poistaa sekoittumiserot, mutta johtaa Lahoren suuren kaupunkialueen arvioidun tartuntapotentiaalin kaksinkertaistumiseen. Lisäksi osoitamme, että sekoittumisen alueellisen vaihtelun huomiotta jättäminen voi johtaa huomattavaan aliarviointiin niiden ponnistelujen määrästä, joita tarvitaan taudinaiheuttajan hallitsemiseksi rokotteilla tai muilla toimenpiteillä. Täydennämme tätä analyysia arvioilla denguekuumeen leviämisen voimakkuuden ja muiden sen oletettujen ympäristötekijöiden välisistä suhteista. Lisenssi http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/, joka sallii rajoittamattoman käytön edellyttäen, että alkuperäinen tekijä ja lähde mainitaan.

**Tulos**

Suuri kaupunki, pieni maailma: tiheys, kontaktimäärät ja denguekuumeen leviäminen Pakistanissa.

**Esimerkki 1.3026**

Kymmenen lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) kantaa titrattiin plakkia muodostavina yksikköinä primaarisissa kanan alkion fibroblastisoluissa. Ilman trypsiiniä plakkeja muodostui vain Beaudette-42- ja Iowa-609-kannoista. Kun trypsiiniä lisättiin solumonolyyrien peittävässä väliaineessa, kaikki testatut IBV-kannat muodostivat plakkeja 4 päivän kuluessa inokulaatiosta. IBV:n plakkien muodostumiseen näytti sopivan 20--40 ~xg trypsiinin lisääminen millilitraa peittävästä väliaineesta. Trypsiinin vaikutustapaa tutkittiin alustavasti.

**Tulos**

Archives of Virology Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen plakkien muodostuminen primaarisissa kanan alkion fibroblastisoluissa trypsiinin läsnä ollessa.

**Esimerkki 1.3027**

Coronavirus 2019 (COVID-19) on äskettäin ilmaantunut vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän coronavirus-2:n (SARS-CoV-2) infektio, ja se on ollut pandemia kaikkialla maailmassa. Tässä tutkimuksessa kuvattiin akuutti munuaisvaurio (AKI) COVID-19:n varhaisessa vaiheessa ja sen kliininen merkitys. Tutkimukseen rekrytoitiin 35 COVID-19-potilasta, ja kliiniset tiedot kerättiin sähköisistä potilastiedoista. Potilaan ennustetta seurattiin ja AKI:n riskitekijöitä analysoitiin. 355 COVID-19-potilaasta tavallisia, vaikeita ja kriittisesti sairaita tapauksia oli 63,1 %, 16,9 % ja 20,0 %. Vastaanottohetkellä 56 (15,8 %) potilaalla oli AKI. Vaikka AKI oli yleisempi kriittisesti sairailla COVID-19-potilailla, hapetusindeksin ja munuaisten toimintaindeksien välillä ei ollut merkittävää yhteyttä COVID-19-potilailla, joilla oli AKI. Monimuuttujaisen logistisen regression mukaan mies, vanhempi ikä ja diabeteksen aiheuttama liitännäissairaus olivat kolme tärkeää riippumatonta riskitekijää, jotka ennustivat AKI:tä COVID-19-potilailla. 56:sta AKI:n saaneesta COVID-19-potilaasta 33,9 prosenttia kuoli keskimäärin 10,9 vuorokauden kuluttua sairaalahoidosta. Kuolleisuusaste oli selvästi korkeampi COVID-+19-potilailla, joilla oli AKI, kuin potilailla, joilla ei ollut AKI:tä (RR=7,08, P<0,001). Johtopäätöksenä voidaan todeta, että iäkkäät miespuoliset COVID-19-potilaat, joilla on diabetes, ovat alttiimpia AKI:lle. Varhaisessa vaiheessa ilmenevä AKI voi olla COVID-19:n negatiivinen ennusteindikaattori.

**Tulos**

Akuutti munuaisvaurio varhaisessa vaiheessa COVID-19-potilaiden negatiivisena ennusteindikaattorina: sairaalapohjainen retrospektiivinen analyysi.

**Esimerkki 1.3028**

Sian epidemian ripulivirus (PEDV) on aiheuttanut huomattavia taloudellisia tappioita sikojen tuottajille monissa maissa. Se levisi hiljattain ensimmäistä kertaa Pohjois-Amerikkaan, ja taudinpurkauksia on esiintynyt jälleen useissa Euroopan maissa. PEDV-infektion toteamisessa käytettävien erilaisten diagnostisten määritysten ominaisuuksien arvioimiseksi useita sian seerumipaneeleja on jaettu ja testattu PEDV:n vasta-aineiden esiintymisen varalta laboratorioiden välisessä rengastutkimuksessa. Eri laboratoriot ovat käyttäneet erilaisia talon sisäisiä ELISA-testejä ja myös yhtä kaupallista määritystä. Kunkin määrityksen herkkyys ja spesifisyys on arvioitu Bayesin analyysillä, jota on sovellettu eri määrityksillä saatuihin rengastutkimustuloksiin, kun kultaista standardia ei ole. Vaikka ominaisuuksissa havaittiin eroja, voidaan päätellä, että kaikilla käytetyillä määrityksillä voidaan havaita karjantason sikatartunnat, jotka ovat saaneet joko varhaisia eurooppalaisia PEDV-kantoja tai hiljattain levinneitä kantoja (INDEL-kannat ja muut kuin INDEL-kannat). Kaikki määritykset eivät kuitenkaan näytä soveltuvan taudista vapaan maan osoittamiseen. Yksittäisistä eläimistä saaduissa tuloksissa, erityisesti silloin, kun tartunta on tapahtunut koetilanteessa, on enemmän vaihtelua.

**Tulos**

Laboratorioiden välinen tutkimus seerumin vasta-aineiden osoittamiseksi sian epidemian ripulivirusta vastaan.

**Esimerkki 1.3029**

Monien kuorellisten virusten sitoutuminen isäntäsolun reseptoriin tai reseptoreihin on ensimmäinen vaihe tapahtumasarjassa, joka huipentuu fuusioon isäntäsolukalvon kanssa ja geneettisen materiaalin siirtoon replikaatiota varten [ks. katsaus 1,2 ]. HIV:n pinnalla oleva kuoriglykoproteiini (Env) on vastuussa reseptorin sitoutumisesta ja fuusioitumisesta. Vaikka Env sietää paljon mutaatioita viidellä muuttuvalla alueella (V1-V5) ja myös N-sidoksissa olevissa glykosylaatiokohdissa, jotka muodostavat noin puolet Env:n massasta, CD4-reseptorin ja CXCR4/CCR5-reseptorin tunnistamiseen tarkoitetut toiminnalliset kohdat ovat konservoituneita ja viruksen kunnon kannalta olennaisia. Liukoiset SOSIP Env -trimerit ovat rakenteellisia ja Käyttäjät voivat tarkastella, tulostaa, kopioida ja ladata tekstiä ja datan louhintaa tällaisten asiakirjojen sisällöstä akateemista tutkimusta varten noudattaen aina kaikkia käyttöehtoja: http://www.nature.

**Tulos**

Avoimet ja suljetut rakenteet paljastavat HIV-1-kuoren piikin allosteriuden ja taipuisuuden.

**Esimerkki 1.3030**

Perinteisiä monoklonaalisia vasta-aineita (mAb) on käytetty laajalti tutkimuksessa ja diagnostisissa sovelluksissa niiden korkean affiniteetin ja spesifisyyden ansiosta. Useat rajoitukset, kuten suuri koko, monimutkainen rakenne ja herkkyys äärimmäisille ympäristön lämpötiloille, saattavat kuitenkin heikentää mAb:iden suorituskykyä tietyissä sovelluksissa. Tämän ongelman ratkaisemiseksi tarvitaan laajalti uusien antigeenisitojien tutkimista, jotta nykyisten diagnostisten alustojen laatua voitaisiin parantaa. Viime vuosina haista löydettiin uusi immunoglobuliinipohjainen proteiini, nimittäin uuden antigeenireseptorin vaihteleva domeeni (VNAR). Toisin kuin perinteiset mAb:t, VNAR:ien monet edut, kuten pieni koko, parempi termostabiilisuus ja erikoinen paratooppirakenne, ovat herättäneet tutkijoiden kiinnostuksen tutkia sitä edelleen. Tämän artikkelin tarkoituksena on ensin esittää yleiskatsaus hain VNAR:ista ja hahmotella sen ominaisuuksia erinomaisena uutena reagenssina diagnostisiin ja terapeuttisiin sovelluksiin.

**Tulos**

Hain muuttuvan uuden antigeenireseptorin (VNAR) yhden domeenin vasta-aineen diagnostiset ja terapeuttiset mahdollisuudet.

**Esimerkki 1.3031**

Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus (PHEV) on tyypillinen neurotrooppinen koronavirus, joka tunkeutuu pääasiassa porsaiden keskushermostoon (CNS) ja aiheuttaa oksentelua ja kuihtumista. Uudet todisteet viittaavat siihen, että PHEV muuttaa mikroRNA:n (miRNA) ilmentymisprofiilia, ja miRNA:n on myös oletettu osallistuvan sen patogeneesiin, mutta tämän prosessin taustalla olevia mekanismeja ei ole täysin tutkittu. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että PHEV-infektio säätelee miR-142a-3p RNA:n ilmentymistä N2a-soluissa ja hiirten CNS:ssä. MiR-142a-3p:n alasääntely miRNA-inhibiittorilla johti viruksen lisääntymisen merkittävään tukahduttamiseen, mikä viittaa siihen, että se toimii PHEV:n lisääntymisen positiivisena säätelijänä. Käyttämällä kaksoislukiferaasireportterimääritystä havaittiin, että miR-142a-3p sitoutuu suoraan Rab3a-mRNA:n 3'UTR:n (3' untranslated region) 3'UTR-alueeseen ja alentaa sen ilmentymistä. Rab3a:n ilmentymisen vähentäminen transfektiolla miR-142a-3p:n mimeettisellä aineella tai Rab3a siRNA:lla lisäsi merkittävästi PHEV:n replikaatiota N2a-soluissa. Sitä vastoin miR-142a-3p:n estäjän käyttö tai Rab3a:n yliekspressio johti virustuotannon selvään rajoittumiseen sekä mRNA- että proteiinitasolla. Tietomme osoittavat, että miR-142a-3p edistää PHEV:n lisääntymistä kohdistamalla suoraan Rab3a-mRNA:han, ja tämä tarjoaa uusia näkemyksiä PHEV:hen liittyvän patogeneesin ja viruksen ja isännän vuorovaikutuksen mekanismeista. Julkaisijan huomautus Springer Nature pysyy neutraalina julkaistujen karttojen ja institutionaalisten sidonnaisuuksien oikeudellisten väitteiden suhteen.

**Tulos**

miR-142a-3p edistää sikojen hemagglutinoivan enkefalomyeliittiviruksen leviämistä kohdentamalla Rab3a:ta

**Esimerkki 1.3032**

Monet esimerkit tartuntatautien ilmaantumisesta tai uudelleen ilmaantumisesta liittyvät zoonoosivirusten sopeutumiseen uusiin lisääntymisisäntiin tai ihmisiin itseensä. Näihin sisältyy useita esimerkkejä yksinkertaisista mutaatioiden aiheuttamista sopeutumisista, usein isäntiin, jotka ovat läheistä sukua luonnollisille reservaareille. Teoreettisista syistä niveljalkaisten levittämät virukset eli arbovirukset saattavat kuitenkin kohdata useita haasteita sopeutuessaan uusiin isäntiin. Tässä tarkastelemme viimeaikaisia havaintoja arbovirusten sopeutuvasta evoluutiosta ja sen vaikutuksesta tautien syntyyn. Keskitymme zoonoottisiin alfaviruksiin, Venezuelan hevosen enkefaliitti- ja chikungunya-viruksiin, jotka ovat käyneet läpi sopeutuvaa evoluutiota, joka on aiheuttanut viimeaikaisia taudinpurkauksia, sekä flaviviruksiin, dengueviruksiin ja Länsi-Niilin viruksiin, jotka ovat syntyneet vähemmän dramaattisten sopeutumismekanismien kautta.

**Tulos**

Tekijät, jotka muokkaavat arbovirusten sopeutumisympäristöä: vaikutukset tautien syntyyn.

**Esimerkki 1.3033**

Taustaa: Ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1 (HIV-1) on tartuttanut yli 40 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti, pääasiassa Saharan eteläpuolisessa Afrikassa. HIV-1:n C-alatyypin suuri esiintyvyys eteläisessä Afrikassa edellyttää halpojen ja tehokkaiden rokotteiden kehittämistä. Yksi tuotantokeino on kasvien käyttö, jota varten on kehitetty menestyksekkäästi useita erilaisia tekniikoita. HIV-1 Pr55Gag on lupaava HIV-1-rokotekandidaatti: verrattiin tämän ja typistetyn Gagin (p17/p24) sekä p24-kapsidin alayksikön ilmentymistä Nicotiana spp:ssä käyttäen siirtogeenisiä kasveja ja ohimenevää ilmentymistä Agrobacterium tumefaciensin ja rekombinanttisten tobamovirusvektoreiden avulla. Tutkimme myös rekombinanttiproteiinin subcellulaarisen lokalisoinnin vaikutusta kloroplastiin ja endoplasmiseen retikulumiin (ER) proteiinin tuottoon. Puhdistimme osittain valitun rokotekandidaatin ja testasimme sen humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen stimulointia hiirillä. Sekä HIV-antigeenien transientti että transgeeninen ilmentäminen onnistuivat, vaikka Pr55Gagin ilmentyminen oli vähäistä kaikissa järjestelmissä; Agrobacterium-välitteinen p24:n ja p17/p24:n transientti ilmentäminen tuotti kuitenkin parhaiten, yli 1 mg p24/kg tuorepainoa. Kloroplastiin kohdistuvat proteiinipitoisuudet olivat korkeimmat p24:n ja p17/p24:n transientti- ja siirtogeenisessä ilmentämisessä. Transienttisesti ekspressoitu p17/p24 ei ollut hiirillä immunogeeninen homologisena rokotteena, mutta se lisäsi merkittävästi humoraalista ja T-soluimmuunivastetta, joka oli käynnistetty gag-DNA-rokotteella, pTHGagC:llä. Päätelmät: Transienttinen agroinfiltraatio oli paras tapa kaikkien testattujen rekombinanttiproteiinien ilmentämiseen, ja p24 ja p17/p24 ilmentyivät paljon korkeammilla tasoilla kuin Pr55Gag. Tuloksemme korostavat plastidien signaalipeptidien hyödyllisyyttä rokotteina käytettäväksi tarkoitettujen rekombinanttiproteiinien tuotannon tehostamisessa. P17/p24-proteiini lisäsi tehokkaasti T-solu- ja humoraalivasteet hiirissä, jotka oli viritetty DNA-rokotteella pTHGagC, mikä osoittaa, että tällä kasvien tuottamalla proteiinilla on potentiaalia rokotteena käytettäväksi.

**Tulos**

HIV-1-antigeenien ilmentäminen kasveissa mahdollisina alayksikkörokotteina.

**Esimerkki 1.3034**

Alere i RSV on uusi pikatesti, jossa käytetään nikkelöinti-entsyymimonistusreaktiota hengitystieoireyhtymäviruksen havaitsemiseen hoitopisteissä. Tässä tutkimuksessa arvioimme Alere i RSV -testiä käyttämällä pakastettuja nenänielun pyyhkäisynäytteitä, jotka oli kerätty viruksen kuljetusalustaan lapsilta, jotka oli otettu sairaalaan akuutin hengitystieinfektion vuoksi talvikaudella 2015-2016. Alere i RSV -määrityksen tuloksia verrattiin Altona RealStar RSV -reaaliaikaisen käänteisen transkriptio-PCR:n (RT-PCR) tuloksiin. Havaitsimme, että Alere i RSV -testin yleinen herkkyys oli 100 % (95 %:n luottamusväli [CI], 93 %-100 %) ja spesifisyys 97 % (95 %:n CI, 89 %-100 %). Positiiviset näytteet tunnistettiin 5-7 minuutin kuluessa näytteenotosta. Kaiken kaikkiaan Alere i RSV -testi suoriutui hyvin verrattuna RT-PCR-määritykseen, ja sillä on potentiaalia helpottaa RSV:n havaitsemista hoitopisteissä. Viittaus Peters RM, Schnee SV, Tabatabai J, Schnitzler P, Pfeil J. 2017. Alere i RSV:n arviointi hengitystie-synktioviruksen nopeaan havaitsemiseen akuutin hengitystieinfektion vuoksi sairaalahoitoon otetuilla lapsilla. J Clin

**Tulos**

Alere i RSV:n arviointi hengitystieoireyhtymäviruksen nopeaa havaitsemista varten akuutin hengitystieinfektion vuoksi sairaalahoitoon otetuilla lapsilla.

**Esimerkki 1.3035**

Esitämme stokastisen mallin isorokon leviämiselle sen jälkeen, kun pieni määrä indeksitapauksia on levinnyt alttiiseen väestöön. Malli kuvaa haarautuvaa prosessia tartunnan leviämiselle ja interventiotoimenpiteiden vaikutuksille. Keskustelemme skenaarioista, joissa tartunnan saaneiden henkilöiden suorien kontaktien rengasrokottaminen riittää epidemian hillitsemiseen. Rengasrokotus voi onnistua, jos tartuntatapaukset diagnosoidaan nopeasti. Epidemioiden luontaisen stokastisen luonteen vuoksi sekä hillittyjen taudinpurkausten koko että kesto ovat kuitenkin hyvin vaihtelevia. Toimenpiteitä koskevat vaatimukset riippuvat perusmonistumisluvusta (R 0 ), jolle on olemassa erilaisia arvioita. Kun kansanterveysyhteisön on päätettävä, pitäisikö se turvautua rengasrokotuksiin, sen olisi oltava tietoinen siitä, että epidemian laantuminen voi kestää kauan, vaikka interventiostrategia olisi lopulta onnistunut.

**Tulos**

Rengasrokkorokotus ja isorokon torjunta

**Esimerkki 1.3036**

Kolloidisen kullan sivuvirtausimmunomääritysliuskoja (AuNPs-LFIS) on käytetty laajalti kvalitatiivisina diagnostisina välineinä hoitopistekokeissa (POCT). Jos liuskojen lukulaitteet otettaisiin käyttöön, niiden käyttöä voitaisiin laajentaa kvantitatiiviseen analyysiin. Kustannustensa ja kannettavuutensa vuoksi kaupallisia liuskalukijoita ei kuitenkaan voida käyttää kotitesteissä, yhteisödiagnostiikassa tai sairaalassa maaseudulla. Tämä pätee erityisesti paikan päällä tehtäviin testeihin. Tässä tutkimuksessa suunniteltiin ja 3D-tulostettiin älypuhelimeen perustuva lukulaite AuNPs-LFIS:n kvantitatiivista arviointia varten. Laitteen perusperiaate perustui älypuhelimen ympäristön valoanturiin (SPALS). Tämä anturi valjastettiin mittaamaan nauhojen T-linjoista peräisin olevan läpäisevän valon intensiteettiä, ja läpäisevän valon intensiteetti vaihtelee AuNP:n pitoisuuden mukaan T-linjoilla. Tämän lähestymistavan validoimiseksi äskettäin kehittämäämme älypuhelimen ympäristövaloanturiin perustuvaa lukijaa (SPALS-lukija) käytettiin kolmen analyyttisen kohteen AuNPs-LFIS:n lukemiseen: kadmiumioni (Cd 2+ ; havaitsemisraja (LOD) oli 0,16 ng/mL), klenbuteroli (CL; LOD oli 0,046 ng/mL) ja sikojen epidemiallinen ripulivirus (PEDV; LOD oli 0,055 g/ml). Tulos osoitti hyvää yhdenmukaisuutta perinteisten kuva-analyysimenetelmien tulosten kanssa, mikä osoittaa, että älypuhelimeen perustuva laite soveltuu käytettäväksi AuNPs-LFIS-lukemissa. Perinteiseen analyysimenetelmään verrattuna kehitetty AuNPs-LFIS-lukija on helpommin käytettävä, halvempi ja kannettavampi, mikä tarjosi paikan päällä käytettävän kvantitatiivisen analyysityökalun AuNPs-LFIS:lle ja parantaa AuNPs-LFIS:n sovellusalaa.

**Tulos**

Yksinkertainen ja pienikokoinen älypuhelimeen perustuva laite kolloidisen kullan sivuvirtausimmunomääritysliuskojen kvantitatiivista lukemista varten.

**Esimerkki 1.3037**

Denguetaudin laboratoriodiagnostiikka on perustunut suurelta osin serologisiin määrityksiin, vaikka useita erilaisia RT-PCR-protokollia on raportoitu. Koska RT-PCR:n käyttöä on rajoitettu, sen arvoa kliinisessä laboratoriossa ei ole arvioitu täysin. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhjetessa Singaporessa vuonna 2003 RT-PCR:ää dengueviruksen RNA:n osoittamiseksi käytettiin nopeana diagnostisena välineenä, jolla pystyttiin erottamaan denguevirus SARSista niiden potilaiden keskuudessa, jotka saapuivat SARS-tapausten hoitoon ja karanteeniin tarkoitettuun sairaalaan. Yhteensä 343 RT-PCR-tulosta ja 439 serologista tulosta analysoitiin ja verrattiin lopulliseen kotiutusdiagnoosiin. Kokemuksemme osoittaa, että denguetaudin RT-PCR-testaus voidaan toteuttaa nopeasti kliinisessä laboratoriossa, ja tulokset ovat erittäin herkkiä ja spesifisiä denguetaudin diagnosoimiseksi erityisesti viiden ensimmäisen päivän aikana oireiden alkamisesta.

**Tulos**

RT-PCR:n suorituskyky verrattuna nopeaan serologiseen määritykseen akuutin denguekuumeen toteamiseksi diagnostisessa laboratoriossa.

**Esimerkki 1.3038**

Imevät C57BU6-hiiret, jotka on infektoitu hiiren hepatiittiviruskannalla JHM (MHV-JHM), saavat joko kuolemaan johtavan akuutin enkefalomyeliitin tai myöhään alkavan demyelinoivan taudin riippuen siitä, imettävätkö niitä immunisoimattomat vai immunisoidut emät. Virusspesifisen RNA:n lokalisoitumisen määrittämiseksi infektoituneiden ja infektoimattomien hiirten aivojen sarjapoikkileikkaukset hehkutettiin %:lla leimatulla antisense-RNA-koettimella ja analysoitiin filmiautoradiografialla. Hiirillä, joilla oli akuutti enkefalomyeliitti, viruksen RNA:ta oli mesencephalonissa, hypotalamuksessa, hippokampuksessa, basaaliganglioissa, subkortikaalisessa valkeassa aineessa ja talamuksessa. Virus-RNA:ta havaittiin kaikkien myöhään alkavaa demyelinoivaa enkefalomyeliittiä sairastavien hiirten selkäytimessä, mutta se jakautui näiden hiirten aivoissa kolmeen eri kuvioon, vaikka kaikilla oli sama kliininen tauti. Ensimmäisessä ryhmässä virus-RNA:ta havaittiin vain aivorungossa. Toisessa ryhmässä virus-RNA:ta havaittiin aivorungossa, talamuksessa ja aivojen harmaassa aineessa. Tämä jakauma oli yhdenmukainen viruksen leviämisen kanssa näitä aivojen osia yhdistäviä tarkoin määriteltyjä ratoja pitkin. Kolmannessa ryhmässä viruksen RNA:ta voitiin havaita sekä aivorungossa että useissa valkean aineen radoissa, jotka olivat fyysisesti lähellä näköhermosolukkoa. Tämä jakauma oli yhdenmukainen viruksen leviämisen kanssa solunulkoista reittiä pitkin yhdestä valkean aineen radasta toisiin ratoihin, jotka olivat fyysisesti lähellä, mutta jotka eivät kuuluneet samoihin ratoihin. Nämä tulokset viittaavat siihen, että MHV-JHM leviää keskushermostossa sekä tarkoin määriteltyjä hermoratoja pitkin että vierekkäisistä rakenteista leviämällä, mutta viittaavat myös siihen, että virus lisääntyy mieluiten rajoitetulla määrällä aivojen alueita. In situ -hybridisointitekniikan, johon liittyy filmiautoradiografia, pitäisi olla yleisesti hyödyllinen viruksen makroskooppisten liikkeiden analysoimiseksi tartunnan saaneissa elimissä. Q 1998 Academic press. hc.

**Tulos**

Viruksen alueellinen lokalisaatio hiirten keskushermostossa, jotka ovat saaneet pysyvän tartunnan hiiren coronaviruksesta JHM

**Esimerkki 1.3039**

Yhdeksän fretin kudokset, joilla oli granulomatoottisia vaurioita, jotka muistuttivat kissojen tarttuvassa vatsakalvotulehduksessa esiintyviä vaurioita, tutkittiin histopatologisesti ja immunohistokemiallisesti. Vaurioita havaittiin neljää päätyyppiä: läpikuultava granulomatoottinen tulehdus serosapinnoilla, granuloomia, joissa oli nekroosia, granuloomia ilman nekroosia ja granuloomia, joissa oli neutrofiilejä. Muita harvemmin havaittuja vaurioita olivat granulomatoottinen nekrotisoiva vaskuliitti ja endogeeninen lipidipneumonia. FCV3-70-monoklonaalinen vasta-aine sai aikaan ryhmän 1 koronaviruksen antigeenin immunomerkinnän kahdeksan eläimen kudosnäytteissä, ja antigeeni esiintyi makrofagien sytoplasmassa erityyppisissä granulomatoottisissa leesioissa. r

**Tulos**

Ryhmän 1 koronaviruksen antigeenin tunnistaminen frettien (Mustela putorius furo) monisysteemisissä granulomatoottisissa leesioissa.

**Esimerkki 1.3040**

Verisuonten endoteelia voidaan pitää elimenä/kudoksena, joka koostuu endoteelisolujen monokerroksesta, joka toimii puoliläpäisevänä soluesteenä, joka erottaa verisuonten sisätilan ympäröivästä kudoksesta ja ohjaa nesteiden ja solujen vaihtoa näiden kahden osaston välillä. Koska keuhkoverenkierto vastaanottaa koko sydämen verenkierron, keuhkojen mikroverisuoniston suuri pinta-ala soveltuu hyvin hengitettävien tai verenkierrossa olevien aineiden aiheuttamien mekaanisten, kemiallisten ja soluvammojen havaitsemiseen. Tätä endoteeliesteen toimintaa säädellään dynaamisesti altistumalla näille erilaisille fysiologisille ja patologisille ärsykkeille, ja se säätelee useita keskeisiä biologisia prosesseja (mukaan lukien keuhkojen nestetasapaino ja liuottimien kuljetus verisuoniosastojen välillä). Esimerkiksi verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen on välttämätön osa elimistön puolustusmekanismia, jotta loukkaantuneet kudokset pääsevät leukosyyttien ulottuville, mikä johtaa nesteen ekstravasaation aiheuttamaan kudosturvotukseen. Kuitenkin voimakkaan keuhkotulehduksen aikana, kuten akuutissa keuhkovauriossa tai sen vakavammassa muodossa, akuutissa hengitysvaikeusoireyhtymässä, suuresta pinta-alasta tulee haitta ja se tarjoaa mahdollisuuden syvälle verisuonten läpäisevyyteen, mikä johtaa massiiviseen nesteen kertymiseen alveolitilaan ja johtaa asteittain keuhkojen vajaatoimintaan. Verisuonten läpäisevyyden muutoksia esiintyy akuuteissa tulehduksellisissa keuhkosairauksissa, jotka johtuvat pääasiassa sepsiksestä, keuhkokuumeesta ja traumasta ja jotka aiheuttavat potilaiden suuren sairastuvuuden ja kuolleisuuden, mutta ne ovat myös houkutteleva kohde terapeuttisille toimenpiteille subakuuteissa keuhkojen tulehduksellisissa sairauksissa, kuten iskemia-reperfuusiovauriossa, säteilyn aiheuttamassa keuhkovauriossa ja astmassa. Näin ollen endoteeliesteen toimintahäiriöiden mekanismien ymmärtäminen on elintärkeää keskeisten ja arvoituksellisten keuhkosairauksien hoidon kannalta.

**Tulos**

Akuutti keuhkovamma: Loukkaantunut keuhkojen endoteeli, terapeuttiset strategiat esteen suojaamiseksi ja verisuonten biomarkkerit.

**Esimerkki 1.3041**

DNA-mikrosarjojen mahdollisuuksia kasvivirusten havaitsemisessa haittaa sekvenssistä riippumattomien monistusmenetelmien vähäinen käyttö kohdenukleiinihappojen rikastamisessa. Tässä kuvataan mikrosarjajärjestelmä, jolla voidaan havaita kasviviruksia puolueettomasti käyttämällä sekä lyhyitä (30 nt) että pitkiä (50 ja 70 nt) oligonukleotidikoettimia. Määrityksessä kohteen nukleiinihappo monistetaan satunnaisalkuaineilla, minkä jälkeen suoritetaan in vitro transkriptio, jonka cRNA-tuote merkitään kemiallisesti, fragmentoidaan ja käytetään hybridisaatiokohteena. Alkuperäiset optimointitestit naurisverisuoniviruksella ja kukkakaalin mosaiikkiviruksella osoittivat, että hybridisaatiotehokkuus on lisääntynyt lyhyemmillä cDNA-kohteilla (100 bp) ja pidemmillä koettimilla (50 ja 70 nt). Järjestelmä validoitiin puhtaissa ja sekanäytteissä kolmen Tymovirus-lajin havaitsemisella: Asclepias asymptomatic virus, Kennedya yellow mosaic virus ja Turnip yellow mosaic virus. Menetelmällä pystyttiin havaitsemaan sekvenssivariantteja, joiden sekvenssi-identiteetti oli 70-75 prosenttia tai enemmän, mikä osoittaa, että menetelmää voidaan käyttää virusten löytämiseen. Pitkien koettimien suorituskykyvertailu osoitti, että 50-mereillä pystytään saavuttamaan tyydyttävä tasapaino havaitsemisherkkyyden ja spesifisyyden välillä. Kuvattu työ on merkittävä askel kohti menetelmää, jonka avulla voidaan yhdellä määrityksellä arvioida tunnettujen kasvivirusten sukulaisten suuren monimuotoisuuden esiintyminen.

**Tulos**

Oligonukleotidipohjainen mikrosarja kasvivirusten havaitsemiseksi käyttäen sekvenssistä riippumatonta kohteiden monistamista

**Esimerkki 1.3042**

Neljä viidestä diabetesta sairastavasta ihmisestä maailmassa asuu nykyisin matalan ja keskitulotason maissa, ja diabeteksen esiintyvyys lisääntyy yhä nopeammin köyhissä yhteisöissä. Diabetes lisää alttiutta infektioille ja huonontaa joidenkin maailman tärkeimpien tartuntatautien, kuten tuberkuloosin, melioidoosin ja denguetaudin, tuloksia, mutta diabeteksen ja monien laiminlyötyjen trooppisten tautien välistä suhdetta ei ole vielä tarkkaan määritelty. On olemassa viitteitä siitä, että krooniset virusinfektiot, kuten hepatiitti B ja HIV, voivat altistaa tyypin 2 diabeteksen kehittymiselle kroonisten tulehduksellisten ja immunometabolisten mekanismien kautta. Helmintti-infektiot, kuten skistosomiaasi, voivat suojata diabeteksen kehittymiseltä, ja tämä havainto avaa uusia mahdollisuuksia löytää uusia terapeuttisia lääkkeitä diabeteksen ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Diabeteksen vaikutuksen parempi ymmärtäminen merkittäviä sairauksia aiheuttavien infektioiden riskeihin ja seurauksiin on välttämätöntä, jotta voidaan kehittää rokotteita ja hoitoja kasvavalle määrälle diabeetikkoja, joilla on infektioriski, ja jotta voidaan asettaa tutkimusohjelmat, kansanterveystoimet ja politiikka tärkeysjärjestykseen. Tässä katsauksessa pyritään antamaan yleiskatsaus diabeteksen nykyiseen kansainväliseen taakkaan, näyttöön diabeteksen ja infektioiden välisestä vuorovaikutuksesta, vuorovaikutuksen immuunimekanismeihin ja mahdollisiin toimenpiteisiin diabeteksen ja infektioiden aiheuttaman kaksinkertaisen taakan torjumiseksi.

**Tulos**

Diabeteksen ja maailmanlaajuisen infektion aiheuttama kaksinkertainen taakka pieni- ja keskituloisissa maissa.

**Esimerkki 1.3043**

Terveydenhuoltoalalla on meneillään suuri muutos kohti sähköistä terveydenhuoltoa, joka välittää ja parantaa asiaan liittyvää tietoa Internetin välityksellä terveydenhuollon sidosryhmien välillä ja tekee sähköisestä allekirjoituksesta (e-signature) yhä tärkeämmän. Tässä asiakirjassa käytetään tietojärjestelmätieteen tieteenalalla kypsää teknologia-organisaatio-ympäristö (TEO) -kehystä tunnistamaan tekijöitä, jotka vaikuttavat sairaaloihin sähköisen allekirjoituksen käyttöönotossa. Tutkimuskehyksen pätevyyden varmistamiseksi tehtiin kyselytutkimus Taiwanin alueellisissa sairaaloissa ja terveyskeskuksissa. Tulokset osoittavat, että TEO-kehys on hyödyllinen erotettaessa sairaaloita sähköisen allekirjoituksen käyttöönottajiksi ja ei-käyttöönottajiksi. Tutkimustulosten perusteella keskustellaan vaikutuksista ja rajoituksista.

**Tulos**

Sähköisen allekirjoituksen käyttöönottoon vaikuttavat tekijät: Sairaalan tiedotusosaston johtajien näkökulma

**Esimerkki 1.3044**

Hengitysteiden bakteeri- ja virusperäiset samanaikaiset infektiot ovat hengenvaarallisia, ja ne aiheuttavat maailmanlaajuisen taakan maailmanlaajuiselle yhteisölle. Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae ja Streptococcus pyogenes ovat yleisiä ylähengitysteiden kolonisaattoreita. Kausivirusten, esimerkiksi influenssa A -viruksen, aiheuttama epätasapaino voi johtaa bakteerien leviämiseen alempiin hengitysteihin, mikä puolestaan voi johtaa vakavaan keuhkokuumeeseen. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä tietämyksestä hengitysteiden bakteeri- ja virusperäisistä samanaikaisista infektioista ja keskitytään mahdollisiin kokeellisiin malleihin, jotka soveltuvat tämän taudin jäljittelyyn. IAV:n ja keuhkokuumeen leviämistä mallinnetaan pääasiassa hiiri-infektiolla. Saatavilla on myös muutamia tutkimuksia, joissa käytetään frettejä, rottia, marsuja, kaneja ja kädellisiä. Näistä tutkimuksista saatu tieto on johtanut merkittäviin löydöksiin ja edistymiseen näiden tartuntatautien ymmärtämisessä. Hiiri- ja muilla infektiomalleilla on kuitenkin rajoituksia, erityisesti kun löydöksiä siirretään ihmisiin. Tässä ehdotamme, että hengitysteiden samanaikaisten infektioiden tutkimiseen käytettäisiin ihmisen keuhkokudosta, ihmisen ex vivo -keuhkokudosta ja sian malleja, mikä voisi edistää tulosten siirtämistä ihmisiin ja parantaa sekä eläinten että ihmisten terveyttä.

**Tulos**

Hengitystieinfektioiden portti - tasoittaako influenssa A -virus tietä bakteereille?

**Esimerkki 1.3045**

Vaikka hyttyset toimivat monien kansanterveydellisesti merkittävien patogeenien vektoreina, niiden vaste virusinfektioon tunnetaan huonosti. On myös vielä tutkimatta, käyttävätkö virukset jotain mekanismia voidakseen voittaa tämän immuunivasteen. Tässä tutkimuksessa käytimme RNA-Seq-menetelmää tunnistamaan Culex quinquefasciatus -lajin solujen eri tavoin säänneltyjä geenejä Länsi-Niilin viruksen (WNV) infektion jälkeen ja tunnistimme 265 transkriptiä erilaisista solupoluista, jotka olivat joko ylös- tai alasreguloituja. Ubikitiini-proteasomaalisen reitin geenit, jotka muodostivat 12 prosenttia kaikista eri tavoin säännellyistä geeneistä, valittiin validoitavaksi reaaliaikaisella RT-qPCR:llä ja toiminnallisella analyysillä. Todettiin, että infektoituneiden solujen käsittely proteasomaalisella inhibiittorilla MG-132 vähensi WNV-tiittereitä, mikä osoittaa tämän reitin tärkeyden infektioprosessin aikana. Infektiomalleissa nisäkkäiden Cul4A/B:n (cullin RING-ubikitiiniligaasi) Culexin ortologin havaittiin olevan ylösreguloitunut sekä in vitro että in vivo, erityisesti hyttysten keskivartalossa. Geenin knockdown dsRNA:n avulla ja yliekspressiotutkimukset osoittivat, että Culex Cul4 toimii pro-virusproteiinina hajottamalla CxSTAT:ia ubikitiini-proteasomaalisen reitin kautta. Osoitamme myös, että Culex Cul4:n geenin knockdown johtaa Jak-STAT-reitin aktivoitumiseen hyttysissä, mikä vähentää viruksen replikaatiota kehossa ja syljessä. Tuloksemme viittaavat WNV:n omaksumaan uuteen mekanismiin, jolla se voittaa hyttysten immuunivasteen ja lisää viruksen replikaatiota. PLOS Pathogens |

**Tulos**

Cullin4 on pro-viraalinen Culex-hyttysten Länsi-Niilin viruksen aiheuttaman infektion aikana.

**Esimerkki 1.3046**

Tässä asiakirjassa kuvataan kansanterveydellinen hälytysjärjestelmä, jonka avulla voidaan parantaa potilaiden hoitoa kansanterveydellisen epidemian aikana ja vähentää terveydenhuollon kustannuksia, tehostaa kansanterveydellisten hälytysten hallintaa ja levittämistä sekä tehostaa kansanterveysviranomaisten ja lääkäreiden välistä palautekiertoa. Lähestymistapa sitoo kansanterveyshälytykset osaksi diagnoosiprosessia, ja sen avulla lääkärit voivat helpommin määrittää, milloin havaittu sairaus voi liittyä laajempaan taudinpurkaukseen. Tätä lähestymistapaa käyttävän AKR-palvelun (Alert Knowledge Repository) prototyyppi esiteltiin Health Information and Management Systems Societyn (HIMSS) ja Public Health Information Networkin (PHIN) yhteentoimivuusnäytöksissä huhtikuussa 2009 ja syyskuussa 2009.

**Tulos**

An Informatics Solution for Informing Care Delivery of Immediate Public Health Risks to Their Patients An Informatics Solution for Informing Care Delivery of Immediate Public Health Risks to Their Patients

**Esimerkki 1.3047**

Sinkin välttämättömyys ihmiselle todettiin vuonna 1963. Viimeisten 50 vuoden aikana on havaittu valtavaa edistystä sekä kliinisessä että perustieteellisessä tutkimuksessa ihmisen sinkin aineenvaihdunnassa. Suurin tekijä, joka aiheuttaa sinkin puutetta, on suuri fytaattipitoisen viljaproteiinin saanti kehitysmaissa, ja lähes 2 miljardilla ihmisellä saattaa olla sinkin puute. Sinkin ehdollista puutetta on havaittu potilailla, joilla on imeytymishäiriö, maksasairaus, krooninen munuaistauti, sirppisolusairaus ja muita kroonisia sairauksia. Sinkin puutteesta johtuvia merkittäviä kliinisiä ongelmia ihmisillä ovat kasvun hidastuminen, soluvälitteinen immuunijärjestelmän toimintahäiriö ja kognitiivinen heikkeneminen. Lähi-idässä sinkkipuutteiset kääpiöt eivät eläneet yli 25 vuoden ikää, ja he kuolivat samanaikaisten infektioiden vuoksi. Vuonna 1963 tiedettiin vain kolme entsyymiä, jotka tarvitsivat sinkkiä toimintaansa, mutta nyt tiedetään yli 300 entsyymiä ja yli 1000 transkriptiotekijää, joiden tiedetään tarvitsevan sinkkiä toimintaansa. Sinkki on immuunisolujen toinen lähettiläs, ja solunsisäinen vapaa sinkki osallistuu näissä soluissa signaalitapahtumiin. Sinkkiä on käytetty erittäin menestyksekkäästi hoitomuotona lasten akuutin ripulin, Wilsonin taudin ja flunssan hoidossa sekä sokeuden ehkäisyssä potilailla, joilla on ikääntymiseen liittyvä kuiva makuladegeneraatio, ja se vähentää hyvin tehokkaasti infektioiden esiintyvyyttä vanhuksilla. Sinkki ei ainoastaan moduloi soluvälitteistä immuniteettia, vaan se on myös antioksidantti ja tulehdusta ehkäisevä aine.

**Tulos**

KATSAUKSET ASN EB 2012 SYMPOSIUMISTA Discovery of Human Zinc Deficiency: Sen vaikutus ihmisten terveyteen ja sairauksiin 1-3

**Esimerkki 1.3048**

Länsi-Afrikan Ebola-viruksen taudinpurkaus osoitti, että massadiagnostiikkavalmiuksien tarjoaminen kliinisen tai perusterveydenhuollon ulkopuolella on tärkeää tartuntatautien aiheuttamien kansanterveydellisten hätätilanteiden tehokkaassa hillitsemisessä. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole olemassa ratkaisua, jonka avulla voitaisiin luotettavasti ja ilman laboratorioinfrastruktuuria ottaa käyttöön kultainen diagnoosimenetelmä, reaaliaikainen kvantitatiivinen käänteinen transkriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-qPCR), juuri silloin, kun sitä tarvitaan. Tässä periaatteen osoittamistyössä osoitamme RT-qPCR:n suoran suorituskyvyn tuoreessa veressä käyttämällä kaukopunaisia fluorofooreja fluorogeenisen signaalin eston poistamiseksi ja hallittua, nopeaa jäädyttämistä/sulatusta viruksen genomin uuttamiseksi yhdessä reaktiokammiossa. Tuloksena oleva prosessi on täysin vapaa manuaalisesta tai automatisoidusta näytteen esikäsittelystä, se ei vaadi mikrofluidiikkaa tai magneettista/mekaanista näytteenkäsittelyä ja käyttää siten edullisia tarvikkeita. Tämä mahdollistaa nopean, ilman laboratorioinfrastruktuuria toteutettavan, riskien minimoimisen ja yksinkertaisen vakiotoimintamenettelyn, joka soveltuu etulinjan kenttäkäyttöön. Kehittämällä tätä uutta lähestymistapaa rekombinanttibakteriofagiin ja rekombinantti-ihmisen immuunikatovirukseen (HIV; Lentivirus) osoitamme kliinisen hyödyn oireilevien EBOV-potilaiden seulonnassa käyttämällä eläviä, tarttuvia filoviruksia ja korvaavia potilasnäytteitä. Lisäksi osoitamme virushiukkasten rakenteesta riippumattoman ko-lineaarisuuden, joka voi mahdollistaa viruskuorman kvantifioinnin esikalibroinnin avulla ilman spesifisyyden menetystä 8 loglineaarisella dynaamisella enimmäisalueella. Tuloksena syntyvä kvantitatiivinen nopea tunnistaminen (QuRapID) -molekyylidiagnostiikka-alusta, joka on avoimesti käytettävissä määritysten kehittämistä varten, täyttää rajallisten resurssien vaatimukset ja tarjoaa nopean ratkaisun kansanterveyden massaseulontaan uusien bioturvallisuusuhkien varalta. ; Tel: +44(0) 191 215 6623 † Sähköiset lisätiedot (ESI) saatavilla. Katso

**Tulos**

Kenttäkäyttöön soveltuva, kvantitatiivinen ja nopea aktiivisen Ebola-virusinfektion tunnistaminen käsittelemättömästä verestä †

**Esimerkki 1.3049**

RNA-interferenssi-ilmiön (RNAi) löytymisen jälkeen RNAi-pohjaiset hoidot tarjoavat nyt valtavia mahdollisuuksia monien sairauksien, kuten tulehdus- ja tartuntatautien sekä syöpien, hoidossa. Vaikka lukuisissa raporteissa on kuvattu pientä häiritsevää RNA:ta (siRNA) sisältävien jakelujärjestelmien kehittämistä in vivo -sovelluksia varten, vain pieni määrä siRNA-pohjaisia hoitomuotoja on tällä hetkellä kliinisessä kehityksessä. Tämä johtuu pääasiassa tehokkaiden ja turvallisten siRNA:n jakelujärjestelmien puuttumisesta laskimonsisäistä antoa varten. SiRNA:n toimittaminen paikallisen injektion jälkeen voisi kuitenkin olla houkutteleva antotapa, jolla voitaisiin rajoittaa systeemiseen injektioon liittyviä toksisuusongelmia. Kuvaamme tässä erilaisia synteettisiä vektoreita, joita on kehitetty siRNA:n paikalliseen levittämiseen eri elimiin.

**Tulos**

Paikallinen siRNA:n toimittaminen ei-virusperäisillä vektoreilla

**Esimerkki 1.3050**

Taustaa: Ruuansulatuskanavan (GI) oireet, kuten ripuli, oksentelu, vatsakipu ja pahoinvointi, eivät ole harvinaisia akuutin hengitystieinfektion (ARI) oireita. Siksi arvioimme kliinisiä ja mikrobiologisia tekijöitä, jotka liittyvät ruoansulatuskanavan oireisiin yleislääkärin vastaanotolle ARI:n vuoksi hakeutuvilla potilailla. Menetelmät: Nenänielun pyyhkäisynäytteet, ulostenäytteet ja kliiniset tiedot yleislääkärin vastaanotolle ARI:n vuoksi hakeutuneilta potilailta kerättiin prospektiivisesti kahden talvikauden aikana (2014)(2015)(2016). Näytteet testattiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR:llä 12 hengitystiepatogeeniryhmän ja 12 enteropatogeenin osalta. Tulokset: 331:stä mukana olleesta potilaasta 24 potilasta (61,6 %) oli positiivisia vähintään yhden hengitystiepatogeenin suhteen. Kuusikymmentäyhdeksän ulostetta (20,8 %) oli positiivinen vähintään yhdelle patogeenille (hengitystie- ja/tai suolistopatogeenille). GI-oireet ilmoitettiin todennäköisemmin, jos kyseessä oli laboratoriossa vahvistettu enterotauti-infektio (mukautettu kertoimen suhde (aOR) = 3,2; 95 %:n luottamusväli [CI] [1,2-9,9]; p = 0,02) tai ihmisen koronaviruksen (HCoV) aiheuttama infektio (aOR = 2,7; [1,2-6,8]; p = 0,02). Kuumeenpoistolääkityksen käyttö ennen konsultaatiota näytti vähentävän riskiä saada GI-oireita potilailla, joilla oli laboratoriossa vahvistettu influenssa (aOR = 0,3; [0,1-0,6]; p = 0,002). Päätelmät: Ruuansulatuskanavan oireiden esiintymistä ARI-potilailla ei voitu selittää hengitystiepatogeenien havaitsemisella ulosteessa. Suolistopatogeenien havaitseminen ulostenäytteistä voisi kuitenkin selittää GI-oireiden esiintymisen joissakin ARI-tapauksissa. Biologisia mekanismeja, jotka selittävät HCoV:n esiintymisen nenänielussa ja GI-oireiden välisen yhteyden, on tutkittava.

**Tulos**

Kliiniset ja virologiset tekijät, jotka liittyvät ruoansulatuskanavan oireisiin akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla potilailla: kahden vuoden prospektiivinen tutkimus yleislääketieteen alalla.

**Esimerkki 1.3051**

Torovirus-sukuun (järjestys Nidovirales) kuuluu useita lajeja, jotka tartuttavat karjaa. Näillä viruksilla on lineaarinen positiivisen sensorisen ssRNA:n genomi, jonka pituus on ~25-30 kb ja joka koodaa suurta polyproteiinia, joka ilmentyy genomisesta RNA:sta, ja useita muita proteiineja, jotka ilmentyvät 3'-koterminaalisten subgenomisten RNA:iden sisäkkäisestä joukosta. Tässä lyhyessä raportissa kuvaamme uuden, ilmeisesti koodaavan ORF:n bioinformatiivisen löydön, joka on päällekkäin polyproteiinia koodaavan sekvenssin, ORF1a:n, 5'-päässä lukukehyksessä +2. Uudella ORF:llä on vahva koodauksen tunnusmerkki, ja se on itse asiassa aminohappotasolla konservoituneempi kuin ORF1a:n päällekkäinen alue. Ehdotamme, että uusi ORF käyttää muuta kuin AUG-inititiokodonia - eli konservoitunutta CUG-kodonia vahvassa Kozak-kontekstissa - ORF1a:n AUG-inititiokodonin yläpuolella, jolloin syntyy uusi 258 aminohappoa sisältävä proteiini, jota kutsutaan nimellä "30K".

**Tulos**

Virology Journal A case for a CUG-initiated coding sequence overlapping torovirus ORF1a and encoding a novel 30 kDa product

**Esimerkki 1.3052**

Magneettikuvauksella (MRI) voidaan havaita ateroskleroottiset leesiot, jotka sisältävät ultrapienten superparamagneettisten rautaoksidien (USPIO) kertymiä. Olettaen, että paremmat USPIO:t, joilla on suurempi affiniteetti ateroskleroottisiin plakkeihin, antaisivat parempia plakkikuvia, teimme magneettikuvaus- ja histologisia tutkimuksia verrataksemme dekstraani- ja mannaani-dekstraanipäällysteisen USPIO:n (D-USPIO ja DM-USPIO) ottoa kanien ateroskleroottisissa seinämissä. Ruiskutimme ateroskleroottisille kaneille suonensisäisesti DM-USPIO:ta (n = 5) tai D-USPIO:ta (n = 5). Kaksi kania oli kontrollina. Annetut annokset olivat 0,08 (annos 1) (n = 1), 0,4 (annos 2) (n = 1) tai 0,8 (annos 3) (n = 3) mmol rautaa/kg. Annoksen 3 kaneille tehtiin in vivo -kontrasteenivahvistettu magneettiresonanssiangiografia (MRA) ennen USPIO:n antoa ja 5 päivää sen jälkeen. Tämän jälkeen kaikki eläimet lopetettiin, aortat poistettiin ja niille tehtiin in vitro -magneettikuvaus. Aortan seinämän signaali-kohinasuhde (SNR) samalla kohdealueella (ROI) laskettiin sekä in vivo että in vitro -tutkimuksissa. Histologinen arviointi mittaamalla rautapositiiviset alueet preussinsinisellä värjätyistä näytteistä osoitti, että rautapositiiviset alueet olivat merkittävästi suurempia kaneilla, jotka saivat DM-ratio- kuin D-USPIO-injektion (P , 0,05) kaikilla annoksilla. In vivo MRA osoitti, että DM:n SNR:ää vähentävä vaikutus oli suurempi kuin D-USPIO:n (P , 0,05). In vitro MRI-kuvauksissa SNR oli merkittävästi pienempi DM-USPIO-annoksella 2 hoidetuilla kaneilla verrattuna D-USPIO-hoitoon (P , 0,05), ja se oli yleensä pienempi annoksella 3 (P , 0,1). Johtopäätöksenä ehdotamme, että DM-USPIO on D-USPIOa parempi ateroskleroottisten leesioiden tutkimisessa kaneilla.

**Tulos**

Ateroskleroottisten leesioiden arviointi käyttämällä dekstraani- ja mannaani-dekstraanipäällysteistä USPIO:ta: MRI-analyysi ja patologiset löydökset

**Esimerkki 1.3053**

Nielsen, K.H., Wright, P.F., Kelly, W.A. ja Cherwonogrodzky, J.H., 1988. Katsaus entsyymi-immunomääritykseen BruceUa abortus -bakteerin vasta-aineiden osoittamiseksi naudoissa. Vet. Immunol. Immunopathol., Entsyymi-immunomääritys on saanut laajan hyväksynnän nautojen luomistaudin serologisessa diagnostiikassa, koska se pystyy osoittamaan kaikkien isotyyppien vasta-aineet toisin kuin perinteiset testit. Epäsuorassa entsyymi-immunomäärityksessä on kuitenkin useita parametreja, jotka vaativat huolellista analyysia. Näihin parametreihin kuuluvat antigeenin ja antiglobuliini-entsyymikonjugaattireagenssien valinta määrityksessä käytettäväksi, puoliautomaattisen tai automaattisen määrityksen tuottaman suuren tietomäärän käsittely sekä laboratorioiden välinen ja sisäinen standardointi ja laadunvalvonta. Tässä katsauksessa tarkastellaan kirjallisuudessa kuvattuja eri menetelmiä ja lyhyesti sitä, miten jotkin ongelmat on ratkaistu tai miten niitä voitaisiin käsitellä.

**Tulos**

Katsaus entsyymi-immunomääritykseen BruceUa abortus -bakteerin vasta-aineen osoittamiseksi naudoissa

**Esimerkki 1.3054**

Voimakkaita humoraalisia vasteita aiheuttavien epitooppien tunnistaminen on tärkeä kysymys immunologian alalla. Antigeenirakenteisiin ja mimotooppeihin perustuvat erilaiset laskennalliset menetelmät, joita on kehitetty näinä vuosina, kaventavat kokeellisen validoinnin etsintää. Nämä menetelmät voidaan jakaa kahteen luokkaan: antigeenirakenteeseen perustuvat menetelmät ja mimotoppeihin perustuvat menetelmät. Vaikka näinä vuosina on ehdotettu näiden kahden lajin uusia menetelmiä, ne eivät voi säilyttää korkeaa tyydyttävyyttä eri olosuhteissa. Tässä artikkelissa ehdotimme uutta konformaatiokohtaista B-solujen epitooppien ennustamismenetelmää, joka perustuu antigeenin esikäsittelyyn ja mimotooppien analysointiin. Menetelmässä luokitellaan antigeenin pinnan jäännökset "epitoopeiksi" ja "ei-epitoopeiksi" kuuden epitooppien propensiteettiasteikon avulla, poistetaan "ei-epitoopit" ja käytetään esikäsiteltyä antigeeniä epitooppien ennustamiseen mimotooppisekvenssien perusteella. Ehdotetun menetelmän keskimääräinen F-pistemäärä on 0,42 testiaineistossa. Kun uutta menetelmää verrataan muihin julkisesti saatavilla oleviin palvelimiin testitietokannan avulla, sen suorituskyky on parempi. Tulokset osoittavat, että ehdotettu menetelmä on pätevä B-solujen konformaatioepitooppien ennustamiseen.

**Tulos**

Antigeenin esikäsittelyyn ja mimotooppien analyysiin perustuva B-solujen epitooppien ennustamismenetelmä (Conformational B-Cell Epitope Prediction Method)

**Esimerkki 1.3055**

Sanojen määrä: Tekstin sanamäärä: 204 (ei sisällä otsikkoa ja avainsanoja): Paikallisesti hankittujen dengue-infektioiden esiintyvyys on lisääntynyt viime vuosikymmenen aikana Yhdysvalloissa, mikä on pakottanut tutkimaan jatkuvasti dengue-hyttysen vektoria, Aedes aegyptiä, ja sen mikrobiomia, jonka on osoitettu vaikuttavan viruksen siirtymisen onnistumiseen. Tutkimme Floridan Manateen piirikunnasta vuosina 2016-2017 kerättyjen neljän Ae. aegypti -hyttyspopulaation "metaviromia". Havaitsimme yllättäen, että dengueviruksen serotyyppi 4 (DENV4) kierteli näissä hyttyspopulaatioissa, mikä edustaa ensimmäistä dokumentoitua tapausta tällaisesta ilmiöstä ilman paikallista DENV4-ihmistapausta tässä piirikunnassa kahden vuoden aikana. Vahvistimme, että kaikki hyttyspopulaatiot kantoivat samaa DENV4-kantaa, kokosimme sen täydellisen genomin, validoimme tartunnan ortogonaalisesti käänteisellä transkriptaasi-PCR:llä, jäljitimme viruksen alkuperän, arvioimme sen Karibian alueelle tulon ajankohdan sekä tutkimme viruksen geneettisiä tunnusmerkkejä ja hyttysspesifisiä virooma-assosiaatioita, jotka mahdollisesti välittivät DENV4:n pysyvyyttä hyttysissä. Keskustelemme näiden DENV4-infektioiden pitkittyneen ylläpidon merkityksestä Ae. aegypti -lajin hyttysissä, jotka esiintyivät ilman DENV4-indeksitapausta ihmisessä Manateen piirikunnassa, kun otetaan huomioon, että nykyiset valvontamallit eivät kykene havaitsemaan hyttysten vektoritartuntoja ennen mahdollista paikallista taudinpurkausta. Vuodesta 1999 lähtien denguetaudinpurkauksia, joihin on liittynyt paikallinen tartunta, on esiintynyt Yhdysvalloissa episodisesti ja ainoastaan Floridassa ja Texasissa. Floridassa nämä episodit näyttävät ajoittuvan samaan aikaan kuin dengueviruksen lisääntynyt kulkeutuminen alueelle ihmisten matkustamisen ja endeemisistä maista tapahtuvan muuttoliikkeen kautta. Tähän mennessä Yhdysvaltain kansanterveysalan tekijä/suunnittelija. Kaikki oikeudet pidätetään. Ei uudelleenkäyttöä ilman lupaa. : bioRxiv preprint 5 reagointi denguepesäkkeisiin on suurelta osin reaktiivista, eikä kattavan arboviruseurannan toteuttaminen ennen ennustettavia tartuntakausia, mikä mahdollistaisi ennakoivat ehkäisevät toimet, ole edelleenkään saanut tukea. Havaintomme merkitys on siinä, että se on ensimmäinen dokumentoitu raportti DENV4:n leviämisestä ja säilymisestä paikallisessa hyttysvektoripopulaatiossa Yhdysvaltojen mantereella ilman ihmistapausta kahden vuoden aikana. Tietomme viittaavat siihen, että hyttyspopulaatioiden molekyylitarkkailu korkean riskin ja matkailun alueilla Yhdysvalloissa voi mahdollistaa ennakoivan, kohdennetun vektorin torjunnan ennen mahdollisia arbovirusepidemioita. : bioRxiv preprint 7 on säilynyt vertikaalisesti vähintään yhden sukupolven ajan (mutta mahdollisesti useamman) näissä Ae. 24 aegypti -hyttyspopulaatioissa Floridan Persianlahden rannikolla. Seurasimme tätä odottamatonta 25 havaintoa geneettisillä analyyseillä määrittääksemme DENV4-kannan todennäköisen alkuperäpaikan, arvioidaksemme 26 viruksen käyttöönoton ajankohtaa ja tutkiaksemme kantakohtaisia mutaatioita, jotka ovat saattaneet 27 mahdollistaa sopeutumisen paikallisiin hyttyspopulaatioihin ja/tai pysyvyyden niissä. 28 29 Menetelmät 30 Hyttysnäytteiden valmistelu ja viruksen RNASeq 31 Ae. aegypti -munat kerättiin ovitrappeihin kesinä 2016-2017 (15. toukokuuta 2016 ja 32 19. kesäkuuta 2017) neljästä Manateen piirikunnan paikasta (kuva 1a) . 33 Hyttysten viroosien ristikontaminaation välttämiseksi kustakin paikasta haudottiin joka vuosi munat itsenäisesti tislatussa 34 vedessä, kasvatettiin aikuisiksi, spesifioitiin ja pakastettiin. Naaraiden vatsat yhdistettiin (N= 35 20/allas) erikseen neljältä keräyspaikalta yhteensä kahdeksaksi yksittäiseksi altaaksi. Kokonais-RNA 36 uutettiin käyttäen AllPrep DNA/RNA Mini Kit -pakettia (Qiagen) ja rRNA poistettiin 37 NEBNext rRNA Depletion Kit -paketin (New England BioLabs) avulla. Shotgun-metagenomiikan kirjastojen valmistukseen käytettiin NEBNext Ultra II Directional RNA 38 Library Prep Kitiä (New England BioLabs). 39 Käänteistranskriptoidut RNA-kirjastot sekvensoitiin HiSeq 3000 (Illumina) -laitteella 40 2x101-ajotilassa. Tiedot talletettiin NCBI:n Sequence Read Archive- ja 41 Biosample-arkistoon BioProject PRJNA547758 -nimellä. 42 43 Alustava kokoaminen ja metaviromianalyysi 44 BBduk (versio 37.75; https://sourceforge.net/projects/bbmap/) käytettiin adaptaatiosekvenssien 45 trimmaamiseen ja epäpuhtauksien poistamiseen. Ae. aegypti -sekvenssit poistettiin käyttämällä BBsplit 46 author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Ei uudelleenkäyttöä ilman lupaa. : bioRxiv preprint 9 kokoaminen Spades-ohjelmalla meta-tilassa [8] ja luokittelu Diamond-ohjelmalla [9] täydellistä 71 DENV4-genomia varten. Lukukartoitus Bowtie-ohjelmalla [10] paljasti virheellisiä emäksiä lähellä 3' päätä, 72 jotka korjattiin manuaalisesti. Genomi annotoitiin käyttämällä Genome Annotation 73 Transfer Utility -ohjelmaa [16] Virus Pathogen Database and Analysis Resource (ViPR) -tietokannasta [17]. 74 75 Fylogeneettiset ja molekyylikelloanalyysit 76 Kaksisataa kolmekymmentäneljä DENV4-genomisekvenssiä GenBankista (taulukko S1) kohdistettiin 77 käyttäen MAFFT-versiota 7.407 [18] L-INS-I-menetelmällä [19]. IQ-TREE-ohjelmistoa [20] käytettiin 78 genomien fylogeneettisen signaalin arvioimiseen likelihood-kartoituksen [21] avulla ja 79 maksimaalisen likelihoodin (ML) fylogenian päättelemiseen Bayesin 80 informaatiokriteerin (BIC) [20, 22] mukaisen parhaiten sopivan mallin perusteella. Sisäisen haarautumisjärjestyksen tilastollista kestävyyttä arvioitiin 81 Ultrafast Bootstrap (BB) Approximation (2 000 toistoa) avulla, ja vahva tilastollinen 82 tuki määriteltiin BB>90 %:ksi [23]. 83 84 Arvioidaksemme, milloin DENV4 saapui Floridaan, käytimme 145 kantaa, mukaan lukien kaikki 85 amerikkalaiset isolaatit, Aasian ja Afrikan sukuiset isolaatit ja satunnaisesti supistetut brasilialaiset 86 isolaatit. Tämän aineiston kannat eivät olleet rekombinantteja, mikä arvioitiin tarkastelemalla 87 linjauksia mahdollisten rekombinaatiopisteiden varalta käyttämällä RDP4-ohjelmistossa (saatavilla osoitteesta 89 http://web.cbio.uct.ac.za/~darren/rdp.html) toteutettuja RDP-, GENECONV-, MaxChi-, 88 CHIMAERA- ja 3Seq-algoritmeja [24]. Korrelaatio juuren ja kärjen välisen geneettisen 90 divergenssin ja näytteenottopäivän välillä tehtiin [25] kellosignaalin arvioimiseksi ennen Bayesin 91 fylodynaamista analyysia. Aika-asteikolliset puut rekonstruoitiin käyttämällä Bayesin 92 fylodynaamisen päätelmän kehystä BEAST v.1.8.4:ssä [26,27]. Markov Chain Monte Carlo 93 (MCMC) -näytteenottimet ajettiin 200/250 miljoonaan sukupolveen asti Markovin ketjun sekoittumisen varmistamiseksi, 94 tekijä/tekijä. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Artikkelityyppi: Artikkeli: Tutkimusartikkeli Otsikko: Tutkimusartikkeli: Tutkimusartikkeli: Aedes aegypti -hyttysen luonnollisissa populaatioissa: Dengue-viruksen ylläpito hyttysten vektoreissa.

**Esimerkki 1.3056**

Ihmispatogeeniset virukset, joilla on suuri merkitys, on käsiteltävä bioturvallisuustasolla 2, 3 tai 4, ja ne on saatettava tartuntavaarattomiksi, ennen kuin niitä voidaan käyttää molekyyli- tai immunologisiin sovelluksiin alemmilla bioturvallisuustasoilla. Tässä arvioidaan psoraleeni-inaktivoitujen Arena-, Bunya-, Corona-, Filo-, Flavi- ja Orthomyxovirusten soveltuvuutta antigeeniksi immunologisissa prosesseissa ja templaattina käänteistranskriptio- PCR:ssä ja sekvensoinnissa. Viruksen inaktivointimenetelmä, jossa käytetään psoraleenimolekyyliä, näyttää soveltuvan laajalti RNA-viruksiin ja jättää sekä käsitellyn viruksen hiukkasen että RNA:n koskemattomiksi, mutta tekee viruksesta ei-tarttuvan.

**Tulos**

Virusten psoraleeni-inaktivointi: Prosessi virusantigeenin ja nukleiinihapon turvallista manipulointia varten.

**Esimerkki 1.3057**

Niveltulehdusta aiheuttavat alfavirukset muodostavat ryhmän vaipallisia RNA-viruksia, jotka tarttuvat ihmisiin hyttysten välityksellä ja aiheuttavat invalidisoivia akuutteja ja kroonisia tuki- ja liikuntaelinten sairauksia 1 . Alfavirusten kulkeutumiseen vaadittavat isäntätekijät ovat edelleen huonosti karakterisoituja 2 . Käyttämällä koko genomin kattavaa CRISPR/Cas9-pohjaista seulaa tunnistimme soluadheesiomolekyyli Mxra8:n useiden uusien niveltulehduksia aiheuttavien alfavirusten, kuten chikungunya- (CHIKV), Ross River-, Mayaro- ja O'nyong nyong- (ONNV) -virusten, sisäänpääsyn välittäjäksi. Hiiren Mxra8:n tai ihmisen MXRA8:n geenieditointi vähensi solujen virusinfektiota, ja vastavuoroisesti ektooppinen ilmentyminen lisäsi infektiota. Mxra8 sitoutui suoraan CHIKV-partikkeleihin ja lisäsi viruksen kiinnittymistä ja Käyttäjät voivat tarkastella, tulostaa, kopioida ja ladata tekstiä ja datanlouhintaa tällaisten asiakirjojen sisällöstä akateemista tutkimusta varten, kunhan aina noudatetaan kaikkia käyttöehtoja: http://www.nature.

**Tulos**

Mxra8 on useiden niveltulehdusta aiheuttavien alfavirusten reseptori.

**Esimerkki 1.3058**

siVirus (http://siVirus.RNAi.jp/) on verkkopohjainen online-ohjelmistojärjestelmä, joka tarjoaa tehokkaan lyhyen häiritsevän RNA:n (siRNA) suunnittelun virusten vastaista RNA-interferenssiä (RNAi) varten. siVirus etsii toimivia, kohteen ulkopuolisia minimoituja siRNA:ita, jotka kohdistuvat erilaisten virussekvenssien hyvin konservoituneille alueille. Näiden siRNA:iden odotetaan vastustavan viruksen mutaatiopakoa, koska niiden erittäin konservoituneet kohteet sisältävät todennäköisesti rakenteellisesti/toiminnallisesti rajoitettuja elementtejä. siVirus on hyödyllinen työkalu suunniteltaessa optimaalisia siRNA:ita, jotka kohdistuvat hyvin erilaisiin patogeeneihin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti C -virukseen (HCV), influenssavirukseen ja SARS-koronavirukseen, jotka kaikki muodostavat valtavan uhan ihmisten terveydelle maailmanlaajuisesti.

**Tulos**

siVirus: Verkkopohjainen virusten vastainen siRNA-suunnitteluohjelmisto hyvin erilaisille virussekvensseille.

**Esimerkki 1.3059**

Koirien hengitystieinfektiotautikompleksi (CIRDC) on maailmanlaajuisesti endeeminen oireyhtymä, johon liittyy useita virus- ja bakteeripatogeeneja. Perinteisesti tärkeimpinä aiheuttajina on pidetty Bordetella bronchisepticaa (Bb), koiran adenovirusta tyyppi 2 (CAV-2), koiran distemper-virusta (CDV), koiran herpesvirusta (CHV) ja koiran parainfluenssavirusta (CPiV). Viime aikoina CIRDC:n kehittymiseen on liitetty uusia taudinaiheuttajia, nimittäin koiran influenssavirus (CIV), koiran hengitystiekoronavirus (CRCoV), koiran pneumovirus (CnPnV), Mycoplasma cynos ja Streptococcus equi subspecies zooepidemicus. Jotta eri taudinaiheuttajien merkitystä CIRDC:n kehittymisessä ja niiden epidemiologista merkitystä Euroopassa voitaisiin ymmärtää paremmin, esiintyvyystietoja kerättiin vertaisarvioiduista julkaisuista ja niistä tehtiin yhteenveto. Terveillä ja sairailla koirilla on usein todisteita altistumisesta Bb:lle, ja asiakkaiden omistamat koirat ovat yhtä todennäköisesti tartunnan saaneita kuin kennelissä pidetyt koirat. Yhteisinfektiot viruspatogeenien kanssa ovat yleisiä. Tulokset vahvistavat, että Bb on merkittävä CIRDC:n aiheuttaja Euroopassa. CAV-2:n ja CDV:n palautumisprosentit terveistä ja sairaista koirista ovat alhaiset, ja todennäköisin selitys tähän on rokotusten avulla tapahtuva torjunta. Serokonversio CHV:lle voidaan osoittaa CIRDC-tapausten jälkeen, ja CHV:tä on havaittu sairaiden koirien alemmista hengitysteistä. On jonkin verran näyttöä siitä, että CHV ei ole CIRDC:n ensisijainen aiheuttaja, vaan se aktivoituu opportunistisesti uudelleen tartunnan aikana ja pahentaa tautia. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että CIV ei ole tällä hetkellä Euroopassa yleinen eikä merkittävä taudinaiheuttaja. CPiV on edelleen tärkeä patogeeni CIRDC:ssä, ja se helpottaa samanaikaista tartuntaa muiden virus- ja bakteeripatogeenien kanssa. CnPnV ja CRCoV ovat tärkeitä uusia tekijöitä CIRDC:n etiologiassa, ja ne leviävät erityisen hyvin monikoiralaitoksissa. M. cynos on yleinen Euroopassa, ja sitä esiintyy todennäköisemmin nuoremmilla ja kennelissä olevilla koirilla. Tätä organismia esiintyy usein yhdessä muiden CIRDC-patogeenien kanssa, ja se liittyy merkittävästi vakavampiin hengitystieoireisiin. S. zooepidemicus -tartunta ei ole yleinen, ja se näyttää olevan erityinen ongelma kenneleissä. Suojaava immuniteetti hengitystiesairauksia vastaan on harvoin täydellinen, ja yleensä rokottamalla voidaan saavuttaa vain kliinisten oireiden väheneminen ja taudinaiheuttajan erittyminen. Jopa rokotteet, jotka vain vähentävät eivätkä estä tartuntaa, tuovat kuitenkin epidemiologisia etuja. Ne vähentävät leviämistä, lisäävät laumaimmuniteettia ja vähentävät mikrobilääkkeiden käyttöä. Koirien rokottamisen suositteleminen CIRDC:n taudinaiheuttajia vastaan tarjoaa suoraan epidemiologisia etuja populaatiolle ja yksittäiselle koiralle.

**Tulos**

Canine Infectious Respiratory Disease Complexin etiologia ja sen taudinaiheuttajien esiintyvyys Euroopassa - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). ScienceDirect

**Esimerkki 1.3060**

Neurotrooppisilla koronaviruskannoilla tartutetuille hiirille kehittyy akuutti enkefalomyeliitti ja ne poistavat tartuntataudin. Akuutin infektion hallinta on kuitenkin epätäydellistä, mikä johtaa viruksen RNA:n pysyvyyteen keskushermostossa (CNS) ja jatkuvaan primaariseen demyelinaatioon. Virusspesifisten CD8- ja CD4-T-solujen suuri esiintyvyys keskushermostossa korreloi ex vivo-sytolyyttisen aktiivisuuden ja IFN-7:n erityksen kanssa, joita molempia tarvitaan viruksen vähentämiseen akuutin infektion aikana. Vaikka useimmat infektoituneet solutyypit ovat alttiita perforiinivälitteiselle puhdistumiselle, IFNq' tarvitaan oligodendrosyyttien infektion hallintaan. Lisäksi IFN-7 tehostaa luokan I ilmentymistä ja indusoi luokan II ilmentymistä keskushermoston soluissa, joissa se asuu, ja optimoi T-solureseptorista riippuvaisia toimintoja. Suoran viruksenvastaisen vaikutuksen lisäksi nämä monitekijäiset vaikutukset tekevät IFN-y:stä perforiinia olennaisemman viruksen hallinnan kannalta. CD4-T-solut parantavat CD8-T-solujen laajenemista, selviytymistä ja tehokkuutta. Vaikka sekä CD8- että CD4-T-solut säilyvät keskushermostossa persistenssin aikana, ne eivät pysty hallitsemaan viruksen uusiutumista humoraalisen immuniteetin puuttuessa. Demyelinaatio voi olla joko CD8- tai CD4-T-solujen välittämää, mutta vaikka erilaisia efektorimolekyylejä on suljettu pois, hallitseva yhteinen nimittäjä on edelleen vaikeasti löydettävissä. Näin ollen infektion hallintaan tähtäävät yhteiset pyrkimykset osuvat yksiin erilaisten mahdollisten mekanismien kanssa, jotka aiheuttavat kroonista demyelinoivaa tautia.

**Tulos**

Luku C4 T-solujen rooli CORONA-VIRUS-indusoidussa DEMYELINATIONISSA

**Esimerkki 1.3061**

Taustaa: Seurannassa ja ennaltaehkäisyssä saavutetusta edistyksestä huolimatta keuhkokuume ja influenssa ovat edelleen tärkeimpiä kuolleisuuden syitä Yhdysvalloissa. Influenssaan liittyvien sairauksien aiheuttama sairastuvuus on vakavinta iäkkäillä aikuisilla, ja heillä on muihin väestöryhmiin verrattuna eniten kausittaista muuttoliikettä Yhdysvalloissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida iäkkäiden influenssaan liittyvien sairaalahoitojaksojen ajallisia, maantieteellisiä ja P&I:n voimakkuutta kuvaavia alueellisia ja ajallisia malleja. Koska Floridaan suuntautuu paljon kausittaista muuttoliikettä, tätä osavaltiota tutkittiin tarkemmin käyttämällä harmonista regressiota, jotta voitiin arvioida P&I-sairaalahoitojen alueellisia ja ajallisia malleja asuinosavaltion mukaan. Menetelmät: Yli 65-vuotiaiden osalta poimittiin tiedot, jotka sisälsivät kaikki Yhdysvalloissa vuosina 1991-2006 tehdyt Medicare-oikeutetut sairaalahoitojaksot, joissa esiintyi P&I (ICD-9-CM-koodit 480-487). Sairaalahoitojaksot luokiteltiin asuinosavaltion, palveluntarjoajan osavaltion ja sairaalahoitoon ottamisen ajankohdan mukaan vertaamalla erityisesti lokakuun ja maaliskuun välisenä aikana sairaalahoitoon otettuja sairaalahoitoja huhtikuun ja syyskuun välisenä aikana sairaalahoitoon otettuihin sairaalahoitoihin. Tämän jälkeen verrattiin Floridan asukkaiden sairaalahoitoprofiilitietoja osavaltion ulkopuolisten asukkaiden tietoihin ensisijaisen asuinpaikan osavaltion ja vuodenajan mukaan (sesongin aikana tai sen ulkopuolella).

**Tulos**

Lumilinnut ja infektiot - uudet ilmiöt keuhkokuumeen ja influenssan sairaalahoitojaksoissa ikääntyneiden aikuisten talvimuuton vuoksi: Tila- ja aika-analyysi

**Esimerkki 1.3062**

Taustaa: Tehokas käsihygieniakäytäntö voi vähentää tautien, kuten hengitystieinfektioiden ja ruoansulatuskanavan infektioiden, leviämistä erityisesti pienillä lapsilla. Vaikka käsihygieniaa on edistetty laajasti Australiassa, perusterveydenhuollon tarjoajien ja vanhempien käsitys käsihygienian merkityksestä ja heidän näkemyksensä käsihygieniasta tautien leviämisen vähentämisessä yhteisössä ovat epäselviä. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää pienten lasten hoitohenkilökunnan ja vanhempien näkemyksiä heidän tietämyksestään ja käytännöistään käsihygieniasta tautien leviämisen kannalta. Menetelmät: Kvalitatiivista poikkileikkaustutkimusasetelmaa käyttäen toteutimme 30 syvähaastattelua PCP:n kanssa ja viisi fokusryhmää vanhempien kanssa (n = 50) kesäkuun 2014 ja heinäkuun 2015 välisenä aikana Melbournessa, Australiassa. Tiedot analysoitiin temaattisesti. Tulokset: Osallistujat olivat yhtä mieltä siitä, että käsihygieniakäytäntö oli tärkeä tautien tarttumisen vähentämisessä. Osallistujien motivaatiota kehittää hyvää käsihygieniakäyttäytymistä pienillä lapsilla haittasivat kuitenkin esteet, kuten käsihygieniatottumusten vaihtelut, jotka liittyivät näkyvyyteen ja tartuntoihin, huoli siitä, että pienillä lapsilla on pakkomielle pestä kädet, että lapset ovat jo nyt "liian puhtaita" ja että heidän immuniteettiaan on vahvistettava altistumalla lialle, sekä epäily siitä, että käsihygieniakäytäntö olisi saavutettavissa pienillä lapsilla. Päätelmät: Huolimatta käsihygienian todetuista hyödyistä tarvitaan jatkuvia ponnisteluja, jotta käsihygienia saataisiin osaksi rutiinihoitoa. Tässä tutkimuksessa havaittujen esteiden voittamiseksi tarvitaan monitahoista interventiota, johon kuuluu pienten lasten hyvien käsihygieniatottumusten opettaminen, PCP:n kehotus vanhemmille ja pienille lapsille harjoittaa käsihygieniaa, kun he tulevat RTI-konsultaatioon, vanhempien vakuuttaminen siitä, että tehokas käsihygieniakäytäntö ei johda lasten epänormaaliin psykologiseen käytökseen, sekä yhteisön terveyden edistämiseen tähtääviä koulutuskampanjoita.

**Tulos**

Näkyvyys ja leviäminen: pienten lasten käsihygienian edistämiseen liittyvät ongelmat - laadullinen tutkimus.

**Esimerkki 1.3063**

| Viime vuosikymmenen aikana genomiikan vallankumous, joka on tullut mahdolliseksi korkean läpimenotehon sekvensoinnin kehittymisen ansiosta, on saanut aikaan huomattavaa edistystä muinaisen DNA:n tutkimuksessa, mikä on mahdollistanut menneiden organismien täydellisten genomien rekonstruoinnin. Tämän alan äskettäin perustettu haara, muinaisten patogeenien genomiikka, tarjoaa syvällisen näkemyksen mikrobien evoluutiosta tarjoamalla molekyylisen fossiilirekisterin useista ihmisiin liittyvistä patogeeneistä. Viimeaikaisia saavutuksia ovat muun muassa menneiden pandemioiden aiheuttajien varma tunnistaminen, nykyisin sukupuuttoon kuolleiden mikrobilinjojen löytäminen, menneisyyden tautien ekstrapolointi kronologisella asteikolla ja sellaisten mikro-organismien pitkän aikavälin kehityshistorian kuvaaminen, jotka ovat edelleen merkityksellisiä kansanterveyden kannalta. Tässä katsauksessa keskustelemme metodologisista edistysaskelista, jatkuvista haasteista ja uusista paljastuksista, joita on saatu muinaisten taudinaiheuttajien genomien tutkimisen kautta.

**Tulos**

Muinaisten taudinaiheuttajien genomiikka tartuntatautien tutkimuksen kehittyvänä välineenä M I K R O B I A L G E N O M I C S 1500 eaa. 1000 eaa. 500 eaa. 0 eaa. 0 eaa.

**Esimerkki 1.3064**

Monet ilmateitse leviävät tartuntataudit voivat tarttua ilmassa kulkeutuvien uloshengitettyjen epäpuhtauksien välityksellä. Suora altistuminen tapahtuu, kun tartunnan saaneen henkilön uloshengityssuihku pääsee suoraan kohdehenkilön hengitysvyöhykkeelle. Epäsuora altistuminen tapahtuu, kun epäpuhtaudet leviävät huoneessa ja kohdehenkilö hengittää niitä. Tässä asiakirjassa esitellään yksinkertainen menetelmä, jolla voidaan erottaa suora ja epäsuora altistuminen uloshengitetyille epäpuhtauksille koneellisesti tuuletetuissa tiloissa. Kirjallisuudesta kerättiin 191 tapausta koskevat kokeelliset tiedot. Tietojen analysoinnin jälkeen kehitettiin yksinkertainen menetelmä suoran ja epäsuoran altistumisen erottamiseksi toisistaan sekoitus- ja syrjäytysilmanvaihdolla varustetuissa tiloissa. Ehdotettu menetelmä erotti oikein suoran ja epäsuoran altistumisen 120 tapauksessa 133:sta sekoitusilmanvaihtotapauksesta ja 47 tapauksessa 58:sta syrjäytysilmanvaihtotapauksesta. Näin ollen ehdotettu menetelmä soveltuu käytettäväksi suunnittelun alkuvaiheessa sen arvioimiseksi nopeasti, altistuuko koneellisesti tuuletettuun huoneeseen suoraan uloshengitettäville epäpuhtauksille.

**Tulos**

Yksinkertainen menetelmä suoran ja epäsuoran altistumisen erottamiseksi hengitetyille epäpuhtauksille koneellisesti ilmastoiduissa tiloissa Artikkeli Historiaa

**Esimerkki 1.3065**

Heme-oksygenaasi 1 (HO-1) on ensimmäinen ja nopeutta säätelevä entsyymi hemin hajoamisessa. Bach1 on nisäkkäiden HO-1:n transkriptionaalinen repressori. Ymmärtääksemme, miten sinkkimesoporfyriini (ZnMP) indusoi HO-1:n ilmentymistä, tutkimme ZnMP:n vaikutuksia Bach1:n mRNA- ja proteiinitasoihin ihmisen hepatooma Huh-7 -soluissa kvantitatiivisella RT-PCR:llä ja Western bloteilla. Havaitsimme, että ZnMP sääteli selvästi HO-1:n mRNA- ja proteiinitasoja ja vähensi nopeasti ja merkittävästi Bach1-proteiinitasoja lisäämällä Bach1-proteiinin hajoamista [puoliintumisaika (t 1/2 ) 19 tunnista 45 minuuttiin], kun taas ZnMP ei vaikuttanut Bach1:n mRNA-tasoihin. Proteasomin estäjät epoksomisiini ja MG132 estivät merkittävästi Bach1:n hajoamista ZnMP:n vaikutuksesta annosriippuvaisesti, mikä osoittaa, että Bach1:n hajoaminen ZnMP:n vaikutuksesta on proteasomista riippuvaista. Puhdistettu Bach1:n C-terminaalifragmentti sitoi hemiä, mutta ei ollut todisteita ZnMP:n sitoutumisesta Bach1:n hemiä sitovaan alueeseen. Yhteenvetona voidaan todeta, että ZnMP aiheuttaa Bach1-proteiinipitoisuuksien syvällistä transkription jälkeistä alenemista ja HO-1:n transkriptionaalista ylössäätelyä. Tuloksemme osoittavat, että ZnMP säätelee HO-1-geenin ilmentymistä lisäämällä huomattavasti Bach1-proteiinin hajoamista proteasomaaniriippumattomalla tavalla.

**Tulos**

Sinkkimesoporfyriini indusoi transkriptiotekijä Bach1:n nopeaa ja merkittävää hajoamista ja säätelee HO-1:tä ylöspäin.

**Esimerkki 1.3066**

Hengitysteiden virusinfektioita voi vaikeuttaa bakteerien aiheuttama superinfektio, jolloin sairauden kesto voi pidentyä huomattavasti ja lopputulos voi olla jopa kuolemaan johtava. Tässä katsauksessa keskityttiin S. aureuksen ja muiden kuin influenssavirusten välisiin vuorovaikutuksiin. Kliiniset tiedot osoittivat, että rinovirusinfektio voi lisätä S. aureuksen kuljetuskuormaa ihmisissä ja sen leviämistä. Lapsilla hengitystieinfektio liittyy S. aureuksen kuljettamiseen. Mekanismit, joilla jotkin muut kuin influenssavirukset altistavat isäntäsolut S. aureus -superinfektiolle, voidaan tiivistää kolmeen ryhmään: i) S. aureuksen adheesioon ja/tai internalisaatioon osallistuvien solumallien ilmentymistasojen muuttaminen, ii) S. aureuksen invaasion indusoiminen epiteelisoluihin tiukkojen yhteyksien rikkoutumisen vuoksi ja iii) S. aureuksen puhdistuman vähentäminen muuttamalla immuunivastetta. S. aureus-hengitystieviruksen vuorovaikutukseen osallistuvien reittien ymmärtäminen voi auttaa kehittämään uusia ennaltaehkäiseviä ja parantavia hoitostrategioita. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

Staphylococcus aureus -kolonisaatio ja muut kuin influenssavirukset: Vuorovaikutukset ja synergiamekanismit

**Esimerkki 1.3067**

Kaye, H. S. (CDC, Atlanta, Ga. 30333), H. B. Marsh ja W. R. Dowdle. Seroepidemiologinen tutkimus koronavirukseen (kanta OC 43) liittyvistä infektioista lapsiväestössä. Amer J Epid 94: 43-49, 1971.- Akuutit ja toipilaiden seerumiparit ja kontrolliseerumit, jotka kerättiin lastenkodissa asuvilta henkilöiltä seitsemän vuoden aikana (1960)(1961)(1962)(1963)(1964)(1965)(1966)(1967), tutkittiin hemagglutinaatioinhibitiotestillä (HI-testi) koronaviruskannalla OC 43. Serologisia muunnoksia havaittiin 93; 44:ään liittyi ilmoitettuja sairauksia ja 49:ään ei ilmoitettu sairauksia. Kolmessa erillisessä taudinpurkauksessa talvi- ja kevätlukukaudella 1960-1961, 1964-1965 ja 1966-1967 tapahtui 67 muuntumista. OC 43 -kannan serokonversiot liittyivät jopa 19 prosenttiin yhden kauden hengitystiesairauksista. Seitsemän vuoden aikana koronavirus-kanta OC 43 aiheutti 3 prosenttia kaikista 1328 hengitystiesairaudesta. Kolmasosalla serokonversiota osoittaneista lapsista oli näyttöä jo olemassa olevista vasta-aineista. J^ ( HI-testi oli serodiagnostiikassa herkempi kuin komplementtifiksaatiotesti. Koronavirus-kantaan OC 43 liittyvää hengitystiesairautta sairastavien lasten tärkeimmät oireet olivat kurkkukipu, yskä ja kurkkukouristus; vallitsevia oireita olivat nielutulehdus, kurkkukouristus, kuume ja kaulanahka-adeniitti.

**Tulos**

SEROEPIDEMIOLOGINEN TUTKIMUS KORONAVIRUKSEEN (KANTA OC 43) LIITTYVISTÄ INFEKTIOISTA LAPSIVÄESTÖSSÄ.

**Esimerkki 1.3068**

Bangladeshin kaltaisissa endeemisissä maissa koleran seuraukset aiheuttavat valtavan taloudellisen ja sosiaalisen taakan potilaille ja heidän perheilleen. Kolerarokotteet eivät ainoastaan tarjoa terveyshyötyjä alttiille väestöryhmille, vaan niillä on myös vaikutuksia perheen ansaintamahdollisuuksiin ja taloudelliseen vakauteen. Yhteisöpohjainen tutkimus ja arviointi ovat tarpeen, jotta voidaan ymmärtää yhteisön käsityksiä ja käytäntöjä kolerasta ja suun kautta otettavista kolerarokotteista. Tämä voi auttaa tunnistamaan, miten tällaiset rokotteet voidaan ottaa onnistuneesti käyttöön ja miten muita ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä voidaan toteuttaa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin koleraan ja suun kautta otettavaan kolerarokotteeseen liittyvää tietämystä, asenteita ja ennaltaehkäiseviä käytäntöjä kaupunkiväestön keskuudessa, joka asuu erittäin kolera-alttiissa ympäristössä Dhakassa, Bangladeshissa. Menetelmät: Tämä poikkileikkaustutkimus toteutettiin alueella, jolla esiintyy paljon koleraa, 15 satunnaisesti valitun klusterin alueella Mirpurissa, Dhakan kaupungissa. Tutkimusryhmä keräsi tietoja kyselytutkimuksella ja syvähaastatteluilla vuonna Tulokset: Lopulliseen analyysiin osallistuneista 2830 perheestä 23 prosenttia tunnisti koleran akuutiksi vesiripuliksi ja 16 prosenttia oli koskaan kuullut suun kautta otettavasta kolerarokotteesta. Noin 54 prosentilla vastaajista oli huonot tiedot koleraan liittyvistä asioista, kun taas 97 prosentilla oli myönteinen asenne koleraa ja suun kautta otettavaa kolerarokotetta kohtaan. Kolmanneksella oli huonoja käytäntöjä koleran ehkäisyssä. Tulokset osoittivat merkittävän (p < 0,05) yhteyden vastaajien tietojen ja sukupuolen, koulutuksen, ammatin, kotitalouden kuukausittaisten kokonaismenojen, asenteiden ja käytäntöjen välillä. Oikaistussa mallissa miespuolisuus, pienemmät kotitalouden kuukausittaiset kokonaismenot ja vähemmän myönteinen asenne koleraa kohtaan ennustivat merkittävästi huonoja tietoja. Päätelmät: Tulokset viittaavat siihen, että terveyskasvatustoimia on tehostettava, jotta voidaan parantaa tietoa kolerasta, sen ehkäisystä ja hoidosta sekä tiedottaa kolerarokotuksista riskiväestön keskuudessa. Tiedot korostavat myös koleran joukkorokotusten potentiaalia koleran ehkäisyssä ja torjunnassa.

**Tulos**

Koleraan ja suun kautta otettavaan kolerarokotteeseen liittyvä tietämys, asenteet ja ennaltaehkäisevät käytännöt suurten riskiryhmien keskuudessa: poikkileikkaustutkimuksen tulokset Dhakassa, Bangladeshissa.

**Esimerkki 1.3069**

Rokotteiden maailmanlaajuiset markkinat ovat monipuoliset, ja ne kohtaavat lukuisia uusia kehityssuuntia. Geenimuuntelutekniikat helpottavat "älykkäämpien" rokotteiden suunnittelua. Rokotteita ei ole vieläkään saatavilla moniin tärkeimpiin ihmisten tartuntatauteihin, kuten aidsiin ja malariaan, mutta myös useimpiin ihmisen kasvainsairauksiin. Voidaan olettaa, että uudet muuntogeeniset tekniikat edistävät merkittävästi niiden kehittämistä. Vaikka muuntogeenisiä rokotteita ja muuntogeenisiä rokotetekniikoita koskevia tutkimuksia on tehty lupaava määrä, muuntogeenisen teknologian osuus markkinoille hiljattain tulleista rokotteista on valitettavan vähäinen. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan vektoripohjaisia muuntogeenisiä rokotteita. Eri lähteistä haetaan tietoja tällä hetkellä saatavilla olevista, tosiasiallisesti käytetyistä ja äskettäin kehitetyistä vektoreista, ja ne kootaan ja analysoidaan, jotta saadaan yleiskatsaus vektoripohjaisen teknologian käytöstä muuntogeenisten rokotteiden kehittämisen alalla. Vaikka ihmisrokotteiden markkinoilla on edelleen vain kaksi vektoripohjaista rokotetta, patentoinnin, prekliinisen tutkimuksen ja kliinisen tutkimuksen eri vaiheissa on runsaasti toimintaa. Tutkimuksen tulokset osoittivat, että vektoripohjaiset rokotteet muodostavat merkittävän osan kaikista valmisteilla olevista muuntogeenisistä rokotteista. Tutkimuksessa korostetaan lisäksi, että rokkovirukset ja adenovirukset ovat merkittävimpiä vektoreita muuntogeenisten rokotteiden kehittämisessä. Ensimmäisen flavivirusvektoriin perustuvan ihmisrokotteen hyväksymisen jälkeen rokotevektoriteknologia, erityisesti rokkoviruksiin ja adenoviruksiin perustuva rokotevektoriteknologia, on erittäin lupaava tulevaisuuden rokotekehitykselle.

**Tulos**

Vektoripohjaiset geneettisesti muunnetut rokotteet: Jennerin perinnön hyödyntäminen

**Esimerkki 1.3070**

Taustaa: Hiiret, joilta puuttuu tyypin I interferonireseptori (IFNAR 2/2 -hiiret), jäljittelevät ihmisillä esiintyvän Krimin-Kongon verenvuotokuumeen (CCHF) olennaisia piirteitä, mukaan lukien maksavaurio. Tarkoituksenamme oli luonnehtia maksan patologiaa CCHF-viruksen tartuttamissa IFNAR 2/2 -hiirissä immunohistokemiallisesti ja käyttää mallia arvioidaksemme ribaviriinin, arbidolin ja T-705:n antiviraalista tehoa CCHF-virusta vastaan. Menetelmä/pääasialliset tulokset: CCHF-viruksella infektoidut IFNAR 2/2 -hiiret kuolivat 2-6 päivää tartunnan jälkeen, ja niiden aminotransferaasitasot olivat koholla ja virustitterit veressä ja elimissä korkeat. Tärkein patologinen muutos oli akuutti hepatiitti, johon liittyi laaja siltojen nekroosi, reaktiivinen hepatosyyttien proliferaatio ja lievä tai kohtalainen tulehdusreaktio, johon liittyi monosyyttien/makrofagien aktivoituminen. Virusinfektoituneet ja apoptoottiset hepatosyytit keskittyivät nekroottisille alueille. Ribaviriini, arbidoli ja T-705 tukahduttivat viruksen replikaatiota in vitro 3 log-yksikköä (IC 50 0,6-2,8 mg/ml; IC 90 1,2-4,7 mg/ml). Ribaviriini [100 mg/(kg6d)] ei lisännyt IFNAR 2/2 -hiirten eloonjäämisastetta, mutta pidensi aikaa kuolemaan (p,0,001) ja vähensi aminotransferaasitasoja ja virustittereitä. Arbidolilla [150 mg/(kg6d)] ei ollut tehoa in vivo. Eläimet, joita hoidettiin T-705:llä 1 h [15, 30 ja 300 mg/(kg6d)] tai jopa 2 päivää [300 mg/(kg6d)] tartunnan jälkeen, jäivät eloon, niillä ei ollut taudin merkkejä eikä virusta ollut veressä tai elimissä. Ribaviriinin ja T-705:n samanaikaisesta annostelusta oli pikemminkin hyötyä kuin haittaa. Päätelmät/merkitys: Aktivoituneilla maksan makrofageilla ja monosyyttiperäisillä soluilla voi olla rooli proinflammatorisessa sytokiinivasteessa CCHF:ssä. Infektoituneiden hepatosyyttien klusteroituminen nekroottisille alueille ilman merkittävää tulehdusta viittaa viruksen sytopaattisiin vaikutuksiin. T-705 on erittäin tehokas CCHF-virusta vastaan in vitro ja in vivo. Sen teho in vivo ylittää CCHF:n hoidossa käytettävän nykyisen vakiolääkkeen, ribaviriinin, tehon.

**Tulos**

Ribaviriinin, arbidolin ja T-705:n (favipiraviiri) viruksenvastaisen tehon arviointi hiirimallissa Krimin-Kongon verenvuotokuumeen osalta.

**Esimerkki 1.3071**

Bunyavirukset ovat merkittäviä ihmisen taudinaiheuttajia, jotka aiheuttavat tauteja verenvuotokuumeesta enkefaliittiin. Näistä viruksista La Crosse -virus (LACV), joka kuuluu Kalifornian 27 seroryhmään, kiertää Yhdysvaltojen itä- ja keskilänsiosissa. Vaikka LACV-infektio on usein 28 oireeton, vuosittain raportoidaan kymmeniä enkefaliittitapauksia. Valitettavasti LACV-infektion hoitoon ei ole hyväksytty mitään 29 viruslääkkeitä. Tässä tutkimuksessa kehitimme menetelmän, jolla voidaan nopeasti testata mahdollisia 30 viruslääkkeitä LACV-infektiota vastaan. Seulonnassa tunnistimme useita potentiaalisia antiviraalisia 31 molekyylejä, mukaan lukien tunnetut antiviraaliset aineet. Lisäksi tunnistimme monia uusia antiviraalisia aineita, joilla oli 32 viruksen vastaista aktiivisuutta vaikuttamatta solujen elinkelpoisuuteen. Valinomysiini, kaliumionofori, oli 33 tärkeimpien kohteiden joukossa. Havaitsimme, että valinomysiinillä oli voimakas LACV:n vastainen aktiivisuus 34 useissa solutyypeissä annosriippuvaisesti. Valinomysiini ei vaikuttanut hiukkasten stabiilisuuteen tai 35 infektiivisyyteen, mikä viittaa siihen, että se saattaa estää viruksen replikaation muuttamalla solujen kaliumioneja, jotka ovat 36 tunnetusti määräävä tekijä LACV:n pääsyssä. Laajensimme nämä tulokset koskemaan myös muita ionoforeja ja havaitsimme, että 37 valinomysiinin antiviraalinen aktiivisuus ulottui myös muihin virusperheisiin, kuten bunyaviruksiin (Rift 38 Valley -kuumevirus, Keystone-virus), enteroviruksiin (Coxsackievirus, rinovirus), flaviriviruksiin (Zika) ja koronaviruksiin (229E ja MERS-CoV). Kaikissa virusinfektioissa havaittiin merkittävää 40 virustitterin vähenemistä valinomysiinillä käsitellyissä soluissa. Kaiken kaikkiaan osoitamme 41 kaliumionien merkityksen virusinfektiolle, mikä viittaa mahdolliseen terapeuttiseen kohteeseen virusten 42 replikaation häiritsemiseksi. 43 44 Merkitys 45 Bunyavirusinfektion hoitoon ei ole hyväksytty viruslääkkeitä. Kyky seuloa nopeasti 46 yhdisteitä ja tunnistaa uusia viruslääkkeitä on yksi keino nopeuttaa lääkkeiden löytämistä viruksille, 47 joihin ei ole hyväksyttyjä hoitoja. Käytimme tätä lähestymistapaa satojen yhdisteiden seulontaan 48 La Crosse -virusta vastaan, joka on uusi bunyavirus, joka aiheuttaa merkittäviä tauteja, kuten enkefaliittia. 49 Löysimme useita tunnettuja ja aiemmin tuntemattomia viruslääkkeitä. Keskityimme kalium- 50 ionofooriin, valinomysiiniin, sen lupaavan in vitro antiviraalisen aktiivisuuden vuoksi. Osoitamme, että 51 valinomysiinillä sekä eräillä muilla ionoforeilla on aktiivisuutta La Crosse -virusta 52 sekä useita muita kaukana sukua olevia bunyaviruksia vastaan. Lopuksi havaitsemme, että valinomysiinillä on 53 aktiivisuutta monenlaisia ihmisen viruspatogeeneja vastaan, mikä viittaa siihen, että kaliumionien 54 homeostaasin häiritseminen valinomysiinillä voi olla tehokas isännän reitti, johon voidaan kohdistaa virusinfektion tukahduttamiseksi.

**Tulos**

La Crosse -virusta vastaan vaikuttavat uudet ionoforit, jotka on tunnistettu nopeassa 1 viruslääkkeiden seulonnassa 2 3

**Esimerkki 1.3072**

Epimediumista peräisin olevien flavonoidiglykosidien (EF, pääkomponenttina ikariini) metaboliaa kanin suolistofloorassa ja sen estämistä glukonolaktonilla tutkittiin tässä tutkimuksessa, jotta voitaisiin paljastaa EF:n metaboliareitti kaneissa ja tunnistaa EF:n in vivo bioaktiiviset komponentit steroidien aiheuttaman osteonekroosin ehkäisyssä. MENETELMÄT: EF:tä inkuboitiin 37 °C:ssa anaerobisesti kanin suolistoflooran kanssa, minkä jälkeen näytteiden uuttamiseen käytettiin vedellä kyllästettyä etyyliasetaattia eri ajankohtina. Lisäksi lisättiin glukonolaktonia eri pitoisuuksina (8, 12 ja 16 mg-mL -1 ), jotta voitiin tutkia, miten se estää EF:n metaboliaa kanin suolistofloorassa. Erottelu suoritettiin ODS-kolonnissa gradienttieluutiolla, jossa liikkuvana faasina oli asetonitriili ja vesi (sisältäen 0,1 % muurahaishappoa), ja havaitsemisaallonpituus oli 335 nm. TULOKSET: EF metaboloitui 2 tunnissa ikarisidi II:ksi ja sen jälkeen 8 tuntia inkuboituna ikaritiiniksi; glukonolaktoni esti EF:n metaboliaa kanin suolistofloorassa pitoisuudesta riippuvalla tavalla. YHTEENVETO: EF:n havaittiin metaboloituvan nopeasti kanin suolistoflooran hydrolyysissä tuottamaan ikarisidi II:ta ja ikaritiinia, ja täydellinen esto saavutettiin glukonolaktonilla pitoisuudessa 16 mg-mL -1 . [AVAINSANAT] Epimedium-peräiset flavonoidiglykosidit; Steroidien aiheuttaman osteonekroosin ehkäisy; Metabolia kanin suolistofloorassa; Glukonolaktoni; Inhibitio [CLC-numero] R965 [Asiakirjan koodi] A [Artikkelin tunniste] 1672-3651(2011)06-0461-05 [\*Vastaava kirjoittaja] YAO Zhi-Hong: Hong-Hong: Apulaisprof,

**Tulos**

Chinese Journal of Natural Medicines Epimedium-peräisten flavonoidiglykosidien metabolia kanien suolistofloorassa ja sen estäminen glukonolaktonilla

**Esimerkki 1.3073**

Dengue-virusinfektiot voivat aiheuttaa verenvuotokuumeen, sokin, enkefaliitin ja jopa kuoleman. Maailmanlaajuisesti noin 2,5 miljardia ihmistä asuu dengueviruksen saastuttamilla alueilla, ja vuosittain ilmaantuu noin 100 miljoonaa uutta tapausta, vaikka monien näistä tartunnoista uskotaan olevan piileviä. Dengueviruksessa on neljä antigeenisesti erilaista serotyyppiä, joten immuniteetti yhtä serotyyppiä vastaan ei suojaa ristikkäissuojalta kolmen muun serotyypin tartunnalta. Rokotteen kehittämistä vaikeuttavat muun muassa se, että kuoriglykoproteiinin luonnollisen muodon on oltava sellainen, että se saa aikaan neutralisoivan immuunivasteen, ja että kaikkien neljän serotyypin antigeenit on esitettävä. Tällä hetkellä ainoa tapa täyttää nämä vaatimukset on käyttää neljän serotyypin sekoitusta heikennetyistä elävistä dengueviruksista, mutta turvallisuus on edelleen suuri ongelma. Tässä tutkimuksessa kehitimme perustan tetravalentille denguekuumerokotteelle käyttämällä uutta monimutkaista adenovirusalustaa, joka kykenee ilmentämään useita antigeenejä de novo. Tämä denguevirusrokote koostuu vektoriparista, jotka kumpikin ilmentävät kahden eri dengueviruksen serotyypin premembraani- ja kuorigeenejä. Dengue-kuume on laajalle levinnyt hyttysten levittämä sairaus, johon sairastuu vuosittain arviolta 100 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti (9). Vaikka suurin osa denguevirusinfektioista on oireettomia ja jäävät huomaamatta, tauti voi toisinaan aiheuttaa oireita, kuten voimakasta päänsärkyä, retro-orbitaalista kipua tai nivel- ja lihaskipua. Vaikeimmat tapaukset voivat johtaa dengueviruksen aiheuttamaan verenvuotokuumeeseen (DHF) ja dengueshokki-oireyhtymään (DSS), jotka ilmenevät verenvuotona useissa elimissä, myös keskushermostossa, sekä massiivisena verisuonivauriona, verenvuotona ja sokkina. DHF:n ja DSS:n kuolemantapausten määrä voi nousta jopa 15 prosenttiin, ja suurin osa näistä kuolemantapauksista on lasten keskuudessa (23, 24). Denguevirukset kuuluvat flavivirusten heimoon. Kaikki neljä serotyyppiä (dengueviruksen [DEN] serotyypit 1 [DEN1] - DEN4) ovat geenirakenteeltaan identtisiä, ja ne koostuvat kolmesta rakenteellisesta proteiinista, kapsidista (C), premembraanista (prM) ja kuoresta (E), sekä seitsemästä ei-rakenteellisesta proteiinista, NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ja NS5 (14). Nämä geenit käännetään positiivisjuosteisesta RNA-genomista yhdeksi polyproteiiniksi, jonka solu- ja virusproteaasit pilkkovat yksittäisiksi proteiineiksi. Rakenteellisista yhtäläisyyksistä huolimatta kunkin serotyypin geneettisissä sekvensseissä on vaihtelua lähinnä kalvoglykoproteiineissa (prM ja E), mikä johtaa antigeeniseen erilaistumiseen ja ristikkäissuojan puuttumiseen serotyyppien välillä. Lisäksi myöhempi infektio vaihtoehtoisella serotyypillä voi lisätä taudin vakavuutta ja edistää DHF:n tai DSS:n puhkeamista. Yksi mahdollisuus taudin voimistumiselle on, että (ei-neutraloivat) vasta-aineet voivat auttaa viruksen pääsyä isäntäsoluihin ja siten voimistaa infektiota. Vaihtoehtoisesti laajasti reagoivat sytotoksiset T-lymfosyyttien (CTL) vasteet DEN-antigeeneille voivat neutraloivien vasteiden puuttuessa nopeuttaa isäntäsolujen tuhoutumista. Tällä hetkellä denguevirusinfektiota varten ei ole saatavilla lisensoitua rokotetta. Koska myöhempiin DEN-infektioihin liittyy immuunijärjestelmän vahvistuminen, onnistuneen DEN-rokotteen on saatava aikaan neutraloiva vaste kaikkia neljää DEN-serotyyppiä vastaan samanaikaisesti (tetravalentti). Rokotteen kehittämistä vaikeuttavat muun muassa se, että natiivien DEN-glykoproteiiniantigeenien neutraloivien epitooppien säilyminen on vaikeaa ja että kaikkien serotyyppien antigeenejä on esitettävä. Jos denguekuumerokote ei anna tetravalenttia suojaa, rokotettu yksilö on altis DHF- tai DSS-taudin kehittymiselle, jos hän saa tartunnan serotyypiltä, johon rokote ei kohdistu. Paljon työtä on tehty perinteisten lähestymistapojen kehittämiseksi denguekuumerokotteen kehittämiseksi, mutta näiden lähestymistapojen avulla ei ole vielä saatu aikaan lisensoitua tetravalenttia denguekuumerokotetta. Esimerkiksi elävät heikennetyt DEN-rokotteet ovat osoittaneet suojaavaa immuniteettia eläinmalleissa (3), mutta niitä ei ole vielä kehitetty.

**Tulos**

Kaksi monimutkaista, adenoviruspohjaista rokotetta, jotka yhdessä saavat aikaan immuunivasteen kaikkia neljää Dengue-viruksen serotyyppiä vastaan ᰔ Downloaded from

**Esimerkki 1.3074**

Plasmodium falciparum -bakteerin erytrosyytti-invaasio on monivaiheinen prosessi, johon liittyy monenlaisia vuorovaikutussuhteita, joita ei tunneta hyvin. Olemme karakterisoineet 113 kDa:n immunogeenisen proteiinin, PF3D7\_1431400 (PF14\_0293), jolla on kierukkarakenteita. Proteiini on lokalisoitunut sekä merotsoiittien että gametosyyttien pinnoille, mistä nimi Plasmodium falciparum surface-related antigen (PfSRA). PfSRA:n prosessoitu 32 kDa:n fragmentti sitoutuu normaaleihin ihmisen erytrosyytteihin eri herkkyyksillä entsyymikäsittelyille. Ajallinen kuvantaminen ensimmäisestä kiinnittymisestä elinkelpoisten merotsoiittien sisäistämiseen osoitti, että PfSRA:n fragmentti yhdessä PfMSP1 19:n kanssa sisäistyy invaasion jälkeen. Lisäksi loisen kasvun estomääritykset osoittivat, että PfSRA P1 -vasta-aineet estivät voimakkaasti sekä sialiinihapporiippuvaisten että -riippumattomien loiskantojen erytrosyytti-invaasion. Immunoepidemiologiset tutkimukset osoittavat myös, että malariatartunnan saaneilla väestöillä on luonnostaan vasta-aineita PfSRA:ta vastaan. Kaiken kaikkiaan tulokset osoittavat, että PfSRA:lla on rakenteelliset ja toiminnalliset ominaisuudet, jotka tekevät siitä erittäin lupaavan kohteen rokotekehitystä varten.

**Tulos**

Plasmodium falciparum Surface-Related Antigenin toiminnallinen karakterisointi potentiaalisena verivaiheen rokotuskohteena The Journal of Infectious Diseases ® 2018;218:778-90

**Esimerkki 1.3075**

Monia uusia arboviruksia eivät levitä perinteiset hyttyset, vaan vähemmän tutkitut niveljalkaiset, kuten punkit, kääpiöt ja hiekkakärpäset. Pienten RNA:iden (sRNA) vaimentamisreitit ovat niveljalkaisten, joilla ei ole adaptiivista immuniteettia, tärkein viruksen vastainen puolustusmekanismi. Ei-retrovirusperäiset integroidut RNA-virussekvenssit (NIRVS) ovat yksi potentiaalinen lähde sRNA:ille, jotka muodostavat nämä reitit. NIRVS-sekvenssit ovat jäänteitä aiemmista ituradan RNA-virusinfektioista, joissa viruksen cDNA integroituu isännän genomiin ja siirtyy vertikaalisesti. Aedes-hyttysissä NIRVS:t ovat laajalle levinneitä ja tuottavat PIWI-interaktiivisia RNA:ita (piRNA). Näiden oletetaan kohdistavan saapuvia virustranskriptejä virustitterin muokkaamiseksi, mikä tekee organismista ehkä tehokkaamman arbovirusvektorin. Tutkiaksemme NIRVS-maisemaa vaihtoehtoisissa arbovirusvektoreissa validoimme NIRVS-maiseman Aedes spp:ssä ja tunnistimme sen jälkeen uusia NIRVS:iä kuudessa lääketieteellisesti merkityksellisessä niveljalkaisessa ja myös Drosophila melanogasterissa. Tunnistimme uusia NIRVS:iä Phlebotomus papatasi-, Culicoides sonorensis, Rhipicephalus microplus-, Anopheles gambiae-, Culex quinquefasciatus- ja Ixodes scapularis -eläimissä. Niiden odottamattoman runsaan esiintymisen vuoksi luonnehdimme lisäksi NIRVS:ää mustajalkapunkissa I. scapularis (n = 143). Mielenkiintoista on, että NIRVS ei ole rikastunut R. microplusissa, toisessa kovassa punkissa, mikä viittaa siihen, että kyseessä on Ixodes-kohtainen sopeutuminen. I. scapularis -lajin NIRVS-sekvensseissä on runsaasti bunya- ja ortomyxo-sekvenssien kaltaisia sekvenssejä, mikä osoittaa, että punkit ovat näiden virusryhmien hallitseva isäntä. Toisin kuin hyttysillä, I. scapularis NIRVS:t ovat yleisemmin peräisin negatiivisen sensorisen viruksen ei-rakenteellisesta alueesta (replikaasi) kuin rakenteellisista alueista (esim. glykoproteiini). Muiden niveljalkaisten tavoin I. scapularis NIRVS integroituu mieluiten genomisiin piRNA-klustereihin ja toimii mallina primaarisen piRNA:n tuotannossa yleisesti käytetyssä alkion I. scapularis ISE6 -solulinjassa. Mielenkiintoista on, että havaitsimme, että NIRVS:ien genomin läheisyydessä on kaksi kertaa enemmän muita kuin pitkien terminaalisten toistojen (non-LTR) retrotransposoneja, mikä on ristiriidassa Ae. aegypti -bakteerin studeis-tutkimuksen kanssa, jossa LTR-retrotransposonit liittyvät sen sijaan NIRVS:ien muodostumiseen. Luonnehdimme NIRVS:n fylogeniaa ja integraatiomalleja tärkeässä vektorissa, I. scapulariksessa, ja havaitsimme, että ne eroavat Aedes spp:n vastaavista. Tulevissa tutkimuksissa selvitetään NIRVS:n I. scapularikselle mahdollisesti antiviraalista mekanismia, joka voi auttaa patogeenisten arbovirusten leviämistä. Lopuksi tässä tutkimuksessa tutkittiin NIRVS:ää niveljalkaisten virusten monimuotoisuuden hyödyntämättömänä rikkautena.

**Tulos**

Uutta tietoa endogeenisista RNA-viruselementeistä Ixodes scapularis -lajin ja muiden arbovirusvektoreiden genomissa.

**Esimerkki 1.3076**

Useimmat pandemiat - esim. HIV/AIDS, vakava akuutti hengitystieoireyhtymä, influenssapandemia - saavat alkunsa eläimistä, ne ovat virusten aiheuttamia, ja niiden syntyyn vaikuttavat ekologiset, käyttäytymiseen liittyvät tai sosioekonomiset muutokset. Vaikka pandemioilla on merkittäviä vaikutuksia maailmanlaajuiseen kansanterveyteen ja vaikka niiden syntyprosessia tunnetaan yhä paremmin, yhtään pandemiaa ei ole pystytty ennustamaan ennen kuin se tarttuu ihmisiin. Tarkastelemme sitä, mitä tiedetään taudinaiheuttajista, jotka syntyvät, isännistä, joista ne ovat peräisin, ja tekijöistä, jotka ohjaavat niiden syntymistä. Keskustelemme niiden hallintaan liittyvistä haasteista ja uusista pyrkimyksistä ennustaa pandemioita, kohdistaa valvonta tärkeimpiin rajapintoihin ja määritellä ennaltaehkäisystrategioita. Uudet matemaattiset mallinnus-, diagnostiikka-, viestintä- ja tietotekniikat voivat tunnistaa ja raportoida toistaiseksi tuntemattomia mikrobeja muissa lajeissa, ja siksi tarvitaan uusia riskinarviointimenetelmiä, jotta voidaan tunnistaa mikrobit, jotka todennäköisimmin aiheuttavat ihmisten tauteja. Esitämme joukon tutkimus- ja seurantamahdollisuuksia ja -tavoitteita, jotka voisivat auttaa voittamaan nämä haasteet ja siirtämään maailmanlaajuisen pandemiastrategian reagoinnista ennaltaehkäisyyn.

**Tulos**

Seuraavan zoonoosipandemian ennustaminen ja ehkäiseminen

**Esimerkki 1.3077**

Tietämys RNA-virusten levinneisyydestä ja monimuotoisuudesta on edelleen rajallista niiden mahdollisista ympäristö- ja epidemiologisista vaikutuksista huolimatta, koska RNA-virusspesifisiä metagenomisia menetelmiä ei ole vielä kehitetty. Rakensimme tässä yhteydessä tehokkaan metagenomisen menetelmän RNA-viruksille kohdistamalla sen soluorganismien pitkään kaksijuosteiseen (ds)RNA:han, joka on infektion tunnusmerkki, tai dsRNA- ja yksijuosteisten (ss)RNA-virusten replikaatioon, lukuun ottamatta retroviruksia. Tälle uudelle dsRNA:n kohdentamiseen tähtäävälle metagenomimenetelmälle on ominaista viruksen RNA-sekvenssien erittäin korkea talteenottoprosentti, terminaalisten sekvenssien talteenotto ja yhtenäinen lukupeitto, mitä ei ole aiemmin raportoitu muissa RNA-viruksiin kohdistuvissa metagenomimenetelmissä. Menetelmä paljasti aiemmin tuntemattoman viruksen RNA:n monimuotoisuuden, joka käsittää yli 20 täydellistä RNA-virusgenomia, mukaan lukien dsRNA- ja ssRNA-virukset, jotka liittyvät ympäristön diatoma-koloniaan. Menetelmämme on tehokas väline kiinnostaviin organismeihin liittyvien RNA-virusten luettelointiin.

**Tulos**

FLDS: kattava dsRNA-sekvensointimenetelmä solunsisäisten RNA-virusten valvontaan.

**Esimerkki 1.3078**

Nivelreuma (RA) on krooninen ja geneettisesti monimutkainen tulehduksellinen sairaus, joka johtaa ääreisnivelten eroosioon 1-5 . Nivelreumaa jäljittelevien eläinmallien, kuten rotilla käytetyn pristane-indusoidun niveltulehduksen (PIA), käytön pitäisi helpottaa sen geneettistä analysointia. Pristaani on ei-immunogeeninen synteettinen öljy, joka aiheuttaa DA-rotille ihon alle annetun yksittäisen injektion jälkeen niveltulehduksen, joka rajoittuu perifeerisiin niveliin ja jonka taudinkulku on krooninen ja uusiutuva 6 . Kroonisen niveltulehduksen hallintaan osallistuvien geenien tunnistamiseksi risteytimme alttiita DA-rotteja ja vastustuskykyisiä E3-rotteja ja analysoimme jälkeläisiä koko rottien genomin kattavilla mikrosatelliittimerkkiaineilla. Tuloksemme osoittavat, että erilaiset niveltulehdusfenotyypit liittyvät eri kromosomilokeroihin. Kromosomeilla 4 ja 6 sijaitsevat lokukset (Pia2 ja Pia3) vaikuttavat niveltulehduksen puhkeamiseen, kun taas kromosomissa 12 sijaitseva lokus (Pia4) liittyy niveltulehduksen vaikeusasteeseen ja nivelten eroosioon. Havaitsimme, että kroonistuminen liittyy eri lokuksiin, joista toinen sijaitsee kromosomissa 4 ja toinen kromosomissa 14 (Pia5, Pia6) . Nämä havainnot osoittavat ensimmäistä kertaa, että RA:ta jäljittelevän kroonisen, itseään ylläpitävän sairauden eri vaiheet liittyvät erilaisiin geeniryhmiin.

**Tulos**

Niveltulehduksen puhkeamisen, vaikeusasteen ja kroonisuuden geneettinen hallinta rottien nivelreumamallissa

**Esimerkki 1.3079**

Elävän heikennetyn sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) rokotteen käyttö porsaille on yhdistetty lisääntymishäiriöihin rokottamattomilla emakoilla. Rokotteesta peräisin olevaa virusta (VDV) on eristetty sikiöistä, kuolleena syntyneistä sioista ja kuolleista porsaista, mikä viittaa siihen, että elävä rokote on levinnyt rokotetuista porsaista rokottamattomiin emakoihin ja että virus saattaa olla osallisena havaittuihin vakaviin lisääntymisongelmiin. Tässä tutkimuksessa yhtä tällaista VDV-isolaattia käytettiin tartuttamaan kokeellisesti tiineitä emakoita viimeisellä kolmanneksella. Valittu isolaatti, joka oli yli 99,6-prosenttisesti identtinen heikennetyn rokoteviruksen kanssa, oli peräisin kuolleena syntyneen sian keuhkoista sikakarjasta, jossa kuolleena syntyneiden sikojen määrä oli yhtäkkiä suuri ja porsaskuolleisuus oli lisääntynyt imetysaikana. Emakoiden intranasaalinen rokottaminen virusisolaatilla johti synnynnäiseen infektioon, sikiökuolemaan ja vieroitusta edeltävään sikakuolleisuuteen. Näin ollen tämä tutkimus osoitti, että rokotteesta peräisin oleva PRRSV voi aiheuttaa sioille PRRS-tautia vastaavan taudin. #

**Tulos**

Myöhäisessä vaiheessa olevien tiineiden emakoiden kokeellinen rokottaminen sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymästä peräisin olevan rokoteviruksen kenttäisolaatilla.

**Esimerkki 1.3080**

Syöpä on monivaiheinen prosessi, johon liittyy geneettisiä ja epigeneettisiä muutoksia somaattisessa genomissa. Geneettiset mutaatiot sekä ympäristötekijät johtavat syövän syntyyn, edistymiseen ja etenemiseen. Syövän eteneminen päättyy kasvaimen etäpesäkkeisiin, ja etäpesäkkeet ovat suurin syy syöpäpotilaiden kuolemiin. Viimeaikaiset kokeelliset todisteet viittaavat syöpäkantasolujen keskeiseen rooliin. Kasvain on heterogeeninen ja koostuu eri solutyypeistä. Kasvaimen syöpäkantasoluilla on kyky sekä uudistua että erilaistua kasvaimen ylläpitämiseksi. Tässä katsauksessa kuvataan syövän kantasolujen ominaisuuksia ja korostetaan roolia, joka ravinnon fytokemikaaleilla voi olla syövän kemoterapian ehkäisyssä. Ruokavalion ainesosat voivat estää syöpäsoluja ja syöpäkantasoluja. Näitä yhdisteitä ovat muun muassa curryn kurkumiini, vihreän teen epigallokatekiinigallaatti, punaviinin resveratroli, soijan genisteiini, parsakaalin sulforafaani ja monet muut. Nykyisten tutkimustulosten mukaan syöpien kemopreventiossa on myönteisiä vaikutuksia, jotka perustuvat erilaisten ravintoperäisten fytokemikaalien yhdistelmään.

**Tulos**

Ruokavalion fytokemikaalit kohdistuvat syöpäkantasoluihin syövän kemoterapiaa varten Syöpä ja syöpäkantasolut Syövän biologia

**Esimerkki 1.3081**

Tyloforiinijohdannaisilla on syövänvastaisia vaikutuksia, mutta niiden solukohdetta ei tunneta. Käytimme biotinyloitua tyloforiinijohdannaista tyloforiinin vuorovaikutuksessa olevien solukohteiden etsimiseksi. Tyloforiini sitoutuu suoraan kapriini-1:een ja tehostaa siten G3BP1:n, c-Myc-mRNA:n ja sykliini-D2-mRNA:n rekrytointia ribonukleoproteiinikompleksin muodostamiseksi. Tämän jälkeen tämä tylopforiiniin kohdistuva ribonukleoproteiinikompleksi sekvestroituu polysomaalisiin fraktioihin ja siihen liittyvien mRNA-transkriptien proteiini-ilmaisut repressoituvat. Kapriini-1:n köyhdyttämät karsinoomasolut ovat vastustuskykyisempiä tyloforiinille, mikä liittyy tyloforiinin kohteena olevan ribonukleoproteiinikompleksin vähentyneeseen muodostumiseen. Tämän seurauksena tylopforiini alentaa c-Myc:n ja sykliinit D1/D2:n säätelyä, mikä aiheuttaa Rb:n hypofosforylaatiota ja tukahduttaa sekä prosessointikappaleiden muodostumisen että Warburgin vaikutuksen. Geeniekspressioprofiilien profilointi ja c-Myc-toiminnon vahvistamiskokeet paljastivat myös, että alasreguloitu c-Myc vaikuttaa osaltaan tyloforiiniyhdisteiden anti-onkogeenisiin vaikutuksiin. Lisäksi voimakas tylopforiinijohdannainen dibentsokinoliini-33b sai aikaan samanlaisen vaikutuksen, sillä c-Myc-proteiinitasot laskivat myös dibentsokinoliini-33b:llä hoidetuissa ksenograft-kasvaimissa. Näin ollen tyloforiiniyhdisteet vaikuttavat syöpää vastaan pääasiassa kohdistamalla ja sitomalla kapriini-1-proteiiniin ja c-Myc-mRNA:han liittyvän ribonukleoproteiinikompleksin.

**Tulos**

Kapriini-1-proteiinia ja c-Myc-mRNA:ta sisältävän ribonukleoproteiinikompleksin kohdistaminen tukahduttaa kasvaimen kasvua hiirillä: uuden onkotargetin tunnistaminen.

**Esimerkki 1.3082**

Sian tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) on vastasyntyneiden porsaiden akuutin ripulin aiheuttaja, joka aiheuttaa suuren kuolleisuuden tiloilla, joilla virus esiintyy. Tässä tutkimuksessa tuotettiin munankeltuaisesta spesifistä immunoglobuliinia TGEV:tä vastaan immunisoimalla valkoisia leghorn-kanoja. Entsyymi-immunosorbenttimääritys (ELISA) ja viruksen neutralointitesti (VN) osoittivat, että spesifinen vasta-ainetitteri alkoi kasvaa kymmenentenä päivänä immunisoinnin jälkeen, saavutti huippunsa kahdeksantena viikkona ja pysyi korkealla tasolla viimeiseen testiviikkoon asti. Munankeltuaisen immunoglobuliinin (IgY) profylaktisia ja terapeuttisia vaikutuksia tutkittiin porsailla. IgY:n todettiin ennaltaehkäisevässä tehoanalyysissä lisäävän porsaiden eloonjäämisastetta merkittävästi haastealtistusten jälkeen. Terapeuttisten vaikutusten testi osoitti, että kuolleisuus väheni huomattavasti suun kautta annetulla IgY:llä. Kaikki nämä tutkimuksemme tulokset osoittivat, että TGEV:lle spesifinen IgY voisi olla vaihtoehtoinen profylaktinen menetelmä porsaiden TGEV:n vasta-aineiden tapaan.

**Tulos**

Munankeltuaisen immunoglobuliinin profylaktiset ja terapeuttiset vaikutukset sikojen tarttuvan gastroenteriittiviruksen torjuntaan porsailla.

**Esimerkki 1.3083**

Npl4 on todennäköisesti ylin tekijä, joka tunnistaa Lys48-sidoksissa olevia polyubikvityyloituja substraatteja hiivan proteasomaalisessa hajoamisreitissä. Yhdessä Ufd1:n kanssa Npl4 muodostaa heterodimeerin (UN) ja toimii Cdc48-ATPaasin kofaktorina. Tässä raportoimme hiivan Npl4:n kiderakenteet kompleksissa Lys48-sidoksissa olevan diubikitiinin ja Ufd1:n Npl4-sidontamotiivin kanssa. Lys48-sidoksissa olevan diubikitiinin distaaliset ja proksimaaliset ubikitiiniryhmät ovat ensisijaisesti vuorovaikutuksessa Npl4:n C-terminaalisen domeenin (CTD) C-terminaalisen kierteen ja N-terminaalisen silmukan kanssa. Mutaatioanalyysi viittaa siihen, että CTD vaikuttaa osaltaan sidosten selektiivisyyteen ja ubikitiiniketjujen alkuperäiseen sitoutumiseen. Ufd1 miehittää Npl4:n Mpr1/Pad1:n N-terminaalisen (MPN) domeenin hydrofobista uraa, joka vastaa JAB1/MPN/Mov34-metalloentsyymiperheen deubikvitylointientsyymin (JAMM) MPN-domeenin katalyyttistä uraa. Tämä tutkimus tarjoaa tärkeää rakenteellista tietoa Cdc48-UN-kompleksin polyubikitiiniketjun tunnistamisesta ja sen kokoonpanosta.

**Tulos**

Rakenteellinen näkemys Npl4:n ubikitiinin tunnistamisesta ja Ufd1-vuorovaikutuksesta.

**Esimerkki 1.3084**

Tässä asiakirjassa esitetään historiallisia, teoreettisia ja empiirisiä synteesejä sijoittajien rationaalisuuden, osakekurssien ja osakemarkkinoiden tehokkuuden ymmärtämiseksi käyttäytymisrahoituksen paradigman teoreettisten linssien avulla. Tutkimusta ohjaavat monitieteiset käyttäytymiseen liittyvät teoriat. Analyyseissä käytettiin Bursa Malesian osakemarkkinoita koskevia pitkän aikavälin tietoja vuosilta 1977-2014 eri talouskehitysvaiheiden ja markkinatilanteiden mukaan. Testit vahvistivat hintojen ennustettavuuden sekä riskin ja tuoton suhteiden epäsymmetrisen dynaamisen käyttäytymisen eri markkinavaiheissa, riskivaiheissa ja kvantiilitietosegmenteissä. Tehokkuustestit osoittavat markkinoiden heikon tehokkuuden mukautuvan mallin suuntauksia eri talouden vaiheissa ja markkinavaiheissa. Yhdessä nämä todisteet tukevat sijoittajien käyttäytymisen rajoitetusti sopeutuvaa rationaalisuutta, osakkeiden dynaamista hintakehitystä ja vastaavasti rajoitetusti sopeutuvan markkinoiden tehokkuuden muodostumista.

**Tulos**

Behavioural finance perspectives on Malesian stock market efficiency-NC- ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.3085**

Ensisijaiset solunsisäiset proteiinien hajoamisjärjestelmät, mukaan lukien ubikitiini-proteasomi- ja lysosomireitit, ovat nousseet keskeisiksi viruksen infektiivisyyden, tulehduksen ja viruksen patogeenisuuden säätelijöiksi. Virusperäinen sydänlihastulehdus on sydänlihaksen tulehdussairaus, jonka aiheuttaa virusinfektio sydämessä. Virusperäisen sydänlihastulehduksen taudinkulku tapahtuu kolmessa eri vaiheessa: akuutti virusinfektio, immuunisolujen infiltraatio ja sydämen uudelleenmuodostus. Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että isännän proteolyyttisillä mekanismeilla on ratkaiseva rooli virusperäisen sydänlihastulehduksen patogeneesin ja etenemisen säätelyssä kaikissa kolmessa vaiheessa. Kardiotrooppiset virukset kehittävät erilaisia strategioita isännän proteiinien hajoamisjärjestelmien ohittamiseksi, jotta viruksen replikaatio onnistuisi. Lisäksi näillä proteolyyttisillä järjestelmillä on tärkeä rooli synnynnäisten ja adaptiivisten immuunivasteiden aktivoinnissa virusinfektion aikana. Viimeaikaiset todisteet viittaavat myös siihen, että ubikitiini-proteasomi- ja lysosomijärjestelmillä on keskeinen rooli proteiinien laadunvalvonnan ensisijaisina vaikuttajina sydämen uudelleenmuodostuksen säätelyssä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisista edistysaskelista, jotka koskevat kardiotrooppisten virusten ja isännän proteolyyttisten järjestelmien välisen suoran vuorovaikutuksen ymmärtämistä, ja siinä keskitytään erityisesti coxsackievirus B3:een, joka on yksi tärkeimmistä virusperäistä sydänlihastulehdusta aiheuttavista etiologisista tekijöistä, ja tuodaan esiin isännän hajoamisjärjestelmien mahdolliset roolit virusperäisen sydänlihastulehduksen patogeneesissä ja sen etenemisessä dilatoivaksi sydänlihastulehdukseksi. ---

**Tulos**

KATSAUS Proteiinien hajoamisjärjestelmät laajentuneeseen kardiomyopatiaan johtavassa virusperäisessä sydänlihastulehduksessa

**Esimerkki 1.3086**

Joulukuusta 2019 lähtien uuden koronaviruksen, nimeltään 2019-nCoV, puhkeaminen on uhannut suuresti kansanterveyttä Kiinassa ja herättänyt suurta huolta maailmanlaajuisesti. Tähän infektioon ei ole tällä hetkellä saatavilla erityistä hoitoa. Olemme aiemmin ilmoittaneet, että teikoplaniini, glykopeptidi-antibiootti, jota on rutiininomaisesti käytetty klinikassa bakteeri-infektioiden hoitoon vähäisellä myrkyllisyydellä, estää merkittävästi Ebola-viruksen, SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n soluihin tunkeutumista estämällä spesifisesti katepsiini L:n aktiivisuutta. Tässä testasimme teikoplaniinin tehoa 2019-nCoV-virusinfektiota vastaan ja havaitsimme, että teikoplaniini estää tehokkaasti 2019-nCoV-Spike-pseudovirusten pääsyn sytoplasmaan, IC 50 on 1,66 μM. Vaikka estävä vaikutus villityyppisten virusten replikaatioon ex vivo ja in vivo on vielä määrittelemättä, alustava tuloksemme osoittaa, että teikoplaniinin potentiaalista antiviraalista aktiivisuutta voitaisiin soveltaa 2019-nCoV-virusinfektion hoitoon.

**Tulos**

Teikoplaniini estää tehokkaasti 2019-nCoV:n soluun pääsyn.

**Esimerkki 1.3087**

Sen jälkeen, kun Wuhanissa Kiinassa vuoden 2019 lopulla puhkesi uusi vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus-2 (SARS-CoV-2) tai COVID-19, eri maat ovat ottaneet käyttöön toimenpiteitä, kuten matkustuskielto, asianmukainen hygienia ja sosiaalinen etäisyys tämän uuden viruksen leviämisen hidastamiseksi. Arvioimme matkustuskieltojen vaikutuksia Australiassa ja ennustimme epidemiaa toukokuuhun 2020 asti. Mallinnustuloksemme vastaavat läheisesti Australiassa havaittuja tapauksia, mikä osoittaa, että valvontatoimenpiteitä on jatkettava tai parannettava viruksen hidastamiseksi.

**Tulos**

COVID-19-epidemian viivästyminen Australiassa: Kansainvälisten matkustuskieltojen tehokkuuden arviointi

**Esimerkki 1.3088**

Influenssa A -virus (IAV) ja ihmisen parainfluenssavirus tyyppi 2 (hPIV2) ovat yleisiä taudinaiheuttajia, jotka aiheuttavat yhteisöllisiä hengitystiesairauksia samana epidemiakautena, yleensä talvella. Molemmat näistä negatiivisjuosteisista RNA-viruksista käyttävät solujen pinnalla olevia sialiinihappoja reseptorina, minkä ansiosta ne voivat kohdistua samoihin soluihin. Niiden biologiset ominaisuudet ovat kuitenkin varsin erilaiset. IAV:n genomi Tiivistelmä On raportoitu, että kaksi tai useampi virus voi infektoida hengitysteiden epiteelisoluja. Koinfektoituneiden virusten in vitro -vuorovaikutuksista on kuitenkin raportoitu vain vähän. Tutkiaksemme, miten eri virusten yhteisinfektio vaikuttaa niiden biologiseen ominaisuuteen, tutkimme influenssa A -viruksen (IAV) ja ihmisen parainfluenssaviruksen tyypin 2 (hPIV2) kasvua Vero-solujen yhteisinfektion aikana. Havaitsimme, että IAV:n kasvu tehostui hPIV2:n kanssa tehdyssä koinfektiossa. IAV:n lisääntynyttä kasvua ei saatu aikaan samanaikaisella infektiolla hPIV2-mutantilla, jonka solufuusioaktiivisuus on vähentynyt, eikä hPIV2:n V-proteiinin ektooppisella ilmentymisellä. Sitä vastoin solufuusion indusoiminen hPIV2:n HN- ja F-proteiinien ektooppisella ilmentymisellä lisää IAV:n kasvua. hPIV2:n koinfektio tuki IAV:n kasvua hengitysteiden epiteelistä peräisin olevissa soluissa. Tehostuminen korreloi läheisesti hPIV2:n solufuusiokyvyn kanssa näissä soluissa. Nämä tulokset osoittavat, että hPIV2-infektion aiheuttama solufuusio on hyödyllistä IAV:n replikaatiolle ja että eri virusten yhteisinfektiolla tehostettu viruksen replikaatio voi muuttaa niiden patologisia seurauksia.

**Tulos**

Influenssa A -viruksen tehostunut kasvu ihmisen parainfluenssaviruksen tyypin 2 samanaikaisen tartunnan seurauksena.

**Esimerkki 1.3089**

B-hepatiittivirusinfektio (HBV) aiheuttaa maailmanlaajuisesti merkittäviä kansanterveysongelmia. Nykyisten HBV:n viruslääkkeiden, kuten lamivudiinin, kliininen rajoitus on lääkeresistenttien viruskantojen ilmaantuminen pitkäaikaisen viruslääkehoidon aikana. Kefaranttiinihydrokloridilla (CH), luonnollisesta alkaloidista peräisin olevalla yhdisteellä, on raportoitu olevan voimakas teho erilaisia viruksia vastaan. Tässä tutkimuksessa arvioitiin CH:n in vitro -aktiivisuutta kliinisiä villityyppisiä ja lamivudiinille resistenttejä HBV-isolaatteja vastaan transientisti transfektoiduissa soluissa. HBV-DNA uutettiin seeruminäytteistä, jotka kerättiin sekä ennen lamivudiinihoitoa että viruksen läpimurtohetkellä, ja se monistettiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Amplikonit kloonattiin uuteen ekspressiovektoriin pHY106, joka voi käynnistää solunsisäisen HBV:n replikaatiosyklin solutransfektion jälkeen. Kloonatun amplikonin transfektion jälkeen HepG2-soluihin tehtiin lääkeherkkyysmääritys. Virusantigeenin, HBeAg:n, taso määritettiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA). Solunsisäisen HBV-DNA:n määrän määrittämiseen käytettiin kvantitatiivista reaaliaikaista PCR:ää (Q-PCR). Lämpöstressin kognaatti 70 (Hsc70), isäntäproteiini, jota tarvitaan HBV:n replikaatioon, analysoitiin myös käänteisellä transkriptio-PCR:llä (RT-PCR) CH:n mahdollisen antiviraalisen mekanismin tutkimiseksi. Tulokset osoittivat, että CH esti annosriippuvaisesti joko villityyppisten tai lamivudiinille resistenttien kliinisten HBV-isolaattien replikaatiota ja HBeAg-tuotantoa. Myös Hsc70-mRNA:ta säädeltiin merkittävästi alaspäin. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että CH on aktiivinen sekä villityyppisiä että lamivudiinille resistenttejä kliinisiä HBV-isolaatteja vastaan, ja sen aktiivisuus voi liittyä isännän Hsc70:n estämiseen.

**Tulos**

Kefaranttiinihydrokloridin in vitro -aktiivisuus kliinisiä villityyppisiä ja lamivudiinille vastustuskykyisiä B-hepatiittiviruksen isolaatteja vastaan.

**Esimerkki 1.3090**

Tavoite: Tavoitteena on tutkia vuoden 2019 koronavirustautien kliinistä taudinkuvaa ja erityisesti ruoansulatuskanavan oireiden esiintyvyyttä. Otimme mukaan aikuisia COVID-19-potilaita Wuhanissa sijaitsevasta liikkuvasta hyttisairaalasta, joilla oli lopullinen diagnoosi SARS-CoV-2-nukleiinihappotestillä. Suoritettiin henkilökohtaiset haastattelut, joissa potilas valitsi COVID-19:ään liittyvät oireet ja ilmoitti oireiden alkamisajankohdan ja keston. Tulokset: Tutkimukseen osallistui yhteensä 212 aikuista, joista 127 (59,9 %) oli naisia, keski-ikä oli 48,50 ±13,15 (vaihteluväli: 17-79) vuotta ja keskimääräinen taudin kulku 26,78 ± 9,16 (3-60) päivää. Kuume ja yskä olivat COVID-19:n yleisimmät ja varhaisimmat kliiniset oireet. Kaikki oikeudet pidätetään. Ei uudelleenkäyttöä ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint Ripulia esiintyi 43,8 %:lla (93/212) potilaista, joista 86,0 %:lla (80/93) oli mössöinen uloste. Pahoinvointi ja oksentelu olivat myös yleisiä (20,7 %). Ripuli kesti 4,00(2,00-8,85) vuorokautta, ja useimmiten sitä esiintyi 5,00(0,25-11,00) vuorokautta ensimmäisten oireiden ilmaantumisen jälkeen. Moninkertaisessa logistisessa regressioanalyysissä havaittiin, että ripuli korreloi merkittävästi väsymyksen kanssa [OR2.900,), p<0.0001]. Päätelmät: Ruoansulatuskanavan oireet ovat yleisiä COVID-19:ssä, ja useimmat niistä ilmenevät taudin keskivaiheessa ja kestävät lyhyen aikaa. Kliinikoiden on kiinnitettävä enemmän huomiota COVID-19:n ruoansulatuskanavan oireisiin.

**Tulos**

Ruoansulatuskanavan oireet coronavirusdiagnoosissa 2019: Aikuispotilaiden kliinisten oireiden analyysi

**Esimerkki 1.3091**

Virusreplikaasin rekrytointi ja pitkän kantaman RNA-vuorovaikutukset ovat välttämättömiä RNA-virusten replikaatiolle, mutta niiden keskinäisen vuorovaikutuksen mekanismi on edelleen hämärän peitossa. Flaviviruksiin kuuluu lukuisia tärkeitä ihmisen patogeenejä, kuten denguevirus (DENV) ja zikavirus (ZIKV). Tässä tutkimuksessa paljastimme erittäin konservoituneen, konformaatiota säätelevän cis-toimivan elementin nimeltä 5 0 -UAR-flanking stem (UFS) flavivirusten genomin 5 0-terminaalissa. Osoitimme, että UFS on kriittinen NS5:n tehokkaan rekrytoinnin ja viruksen RNA-synteesin kannalta eri flaviviruksissa. Mielenkiintoista oli, että DENV:n UFS:n stabilointi heikensi sekä genomin syklisoitumista että vRNA:n replikaatiota. Lisäksi UFS purkautui vastauksena genomin syklisoitumiseen, mikä johti NS5:n affiniteetin vähenemiseen viruksen 5 0-päätteeseen. Näin ollen ehdotamme, että UFS kytkeytyy genomin syklisoitumisen seurauksena säätämään dynaamista RdRp:n sitoutumista vRNA:n replikaatiota varten. Tämä tutkimus osoittaa, että UFS mahdollistaa flavivirusten genomin syklisoitumisen ja RdRp:n rekrytoinnin välisen kommunikaation, mikä korostaa kytkimen kaltaisten mekanismien olemassaoloa RNA-virusten keskuudessa.

**Tulos**

Viruksen RNA-kytkin välittää flaviviruksen replikaasin rekrytoinnin dynaamista kontrollia genomin syklisoitumisen avulla.

**Esimerkki 1.3092**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää kissojen kalikivirus (FCV), kissojen herpesvirus (FHV) ja kissojen enterokoronavirus (FECV) alkuperää ja myöhempää leviämistä turvakoteihin luovutetuissa kissoissa. FCV:tä eristettiin 11 %:lta terveistä kissoista suunielusta niiden saapuessa hoitoon, ja eristysprosentti oli korkein kissanpennuilla (33 %). FHV:n erittyminen oli hyvin vähäistä (4 %) saapumishetkellä, ja sitä esiintyi pääasiassa nuorilla eläimillä. FECV:n irtoaminen oli yleistä myös äskettäin luovutetuilla kissoilla (33 %), erityisesti vanhemmilla kissanpennuilla ja nuorilla kissoilla (90 %). Kaikkien kolmen viruksen myöhempi leviäminen oli nopeaa ja tehokasta turvakotiympäristössä. Viisitoista prosenttia kissoista eritteli FCV:tä, 52 prosenttia FHV:tä ja 60 prosenttia FECV:tä yhden viikon kuluttua. Tarkempia tutkimuksia tehtiin FECV:n irtoamisesta, joka voitiin määrittää tarkasti. Tartunnan saaneiden kissojen erittämän FECV:n määrä vaihteli 10 2:sta 10 16:een hiukkaseen ulostepyyhkäisyä kohti. FECV:n irtoaminen oli useita kertoja suurempaa nuorilla kissanpennuilla, joilla oli primaaritartunta, kuin aikuisilla kissoilla, joilla oli primaaritartunta. Aikuisten kissojen FECV:n keskimääräiset irtoamismäärät olivat samat primaari- ja kroonisten infektioiden osalta. Vaikka turvakodit eivät olleet näiden virusten ensisijainen lähde monille luovutetuille kissoille, turvakotiympäristöön liittyvät tekijät olivat ratkaisevia tekijöitä, jotka lisäsivät irtoamista ja leviämistä alttiisiin yksilöihin. Ulkoiset tekijät olivat erityisen tärkeitä FHV:n ja FECV:n leviämisen kannalta. FHV:n irtoamisprosentti kasvoi 4 prosentista 50 prosenttiin yhden viikon aikana. FHV:n irtoamisen lisääntymisen nopeus ja laajuus viittasivat siihen, että latentit infektiot aktivoituivat uudelleen ja että uusia infektioita saatiin. FECV:n irtoaminen lisääntyi 10-1 000 000-kertaiseksi yhdessä viikossa niiden kissojen keskuudessa, jotka olivat jo saaneet tartunnan tullessaan, ja yli puolet alun perin negatiivisista kissoista irtoaa FECV:tä viikkoa myöhemmin. Kissan calicivirusinfektio levisi vähiten todennäköisesti eläinsuojassa. Tartuntojen määrä kasvoi vain 11 prosentista 15 prosenttiin 1 viikossa.

**Tulos**

Kissojen yleiset virusinfektiot ennen ja jälkeen niiden sijoittamisen turvakoteihin, painopisteenä kissojen enterokoronavirus.

**Esimerkki 1.3093**

Tavoite: Dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP4) lisääntynyt maksan ilmentyminen liittyy ei-alkoholiperäiseen rasvamaksasairauteen (NAFLD). Vielä ei ole selvitetty, onko tämä syynä NAFLD:n kehittymiseen. Tässä tutkimme maksan DPP4:n yliekspression vaikutusta maksan steatoosin kehittymiseen ruokavalion aiheuttaman lihavuuden hiirimallissa. Menetelmät: Plasman DPP4-aktiivisuus analysoitiin henkilöiltä, joilla oli tai ei ollut NAFLD:tä. Villityyppisille (WT) ja maksaspesifisille Dpp4-transgeenisille hiirille (Dpp4-Liv-Tg) syötettiin runsasrasvaista ruokavaliota, ja ne karakterisoitiin ruumiinpainon, kehon koostumuksen, maksan rasvapitoisuuden ja insuliiniherkkyyden suhteen. HepG2-soluilla ja hiiren primaarisilla hepatosyyteillä suoritettiin in vitro -kokeet DPP4:n soluautonomisten vaikutusten validoimiseksi lipidien varastointiin ja insuliiniherkkyyteen. Tulokset: Insuliiniresistenssistä ja NAFLD:stä kärsivillä henkilöillä plasman DPP4-aktiivisuus on lisääntynyt terveisiin kontrolleihin verrattuna. Dpp4-Liv-Tg-hiirten analyysi osoitti kohonnutta systeemistä DPP4-aktiivisuutta ja vähentyneitä aktiivisia GLP-1-tasoja. Lisäksi niillä on lisääntynyt ruumiinpaino, rasvamassa, rasvakudoksen tulehdus, maksan steatoosi, maksavaurio ja hyperkolesterolemia. Näihin vaikutuksiin liittyi PPARg:n ja CD36:n lisääntynyt ilmentyminen sekä vakava insuliiniresistenssi maksassa. Samoin HepG2-solujen ja primaaristen hepatosyyttien käsittely fysiologisilla DPP4-pitoisuuksilla johti heikentyneeseen insuliiniherkkyyteen, joka oli riippumaton lipidipitoisuudesta. Päätelmät: Tuloksemme antavat näyttöä siitä, että DPP4:n kohonnut ilmentyminen maksassa edistää NAFLD:tä ja insuliiniresistenssiä. Tämä liittyy aktiivisen GLP-1:n alentuneisiin tasoihin, mutta myös DPP4:n auto- ja parakriinisiin vaikutuksiin maksan insuliinisignaaliin. (A. Schürmann). Lyhenteet: Ad, adenovirus; Akt, Akt-seriinietreoniiniproteiinikinaasi; ALT, alaniiniaminotransferaasi; ApoB, apolipoproteiini B; AST, aspartaattiaminotransferaasi; BAT, ruskea rasvakudos; CD36, rasvahappotranslokaasi; Cpt1a, karnitiinipalmitoyltransferaasi 1a; Dgat2, diasyyliglyseroli-O-asyylitransferaasi 2; DPP4, dipeptidyylipeptidaasi 4; Dpp4-Liv-Tg, siirtogeeniset hiiret, joilla on hepatosyytti-spesifinen Dpp4:n yliekspressio; F4/80, adheesio G-proteiiniin kytketty reseptori E1; Gfp, vihreä fluoresoiva proteiini; GGT, gammaglutamyylitranspeptidaasi; GLP-1, glukagonin kaltainen peptidi 1; gWAT, gonadin valkea rasvakudos; HFD, runsasrasvainen ruokavalio; HOMA-IR, insuliiniresistenssin homeostaattinen malli; IL6, interleukiini 6; MAPK, mitogeeni-aktivoitu proteiinikinaasi; MCP1, kemokiini (C-C-motiivi) ligandi 2; MOGAT1, monoasyyliglyseroli O-asyylitransferaasi 1; NAFLD, ei-alkoholista rasvamaksasairautta; NASH, ei-alkoholista steatohepatiittia; NFkB, ydintekijä-kB; pAkt, fosforyloidun Aktin serineethreoniiniproteiinikinaasi; WT, villiintynyt tyyppi; PPARg, peroksisomaalinen proliferaattorireseptori gamma; rhDPP4, ihmisen rekombinantti dipeptidyylipeptidaasi 4; rmDPP4, hiiren rekombinantti dipeptidyylipeptidaasi 4; SM, luurankolihas; Srebf1, sterolia säätelevää elementtiä sitova transkriptiotekijä 1; sWAT, ihonalainen valkea rasvakudos; TNFa, tuumorinekroositekijä a.

**Tulos**

Kohonnut maksan DPP4-aktiivisuus edistää insuliiniresistenssiä ja ei-alkoholista rasvamaksasairautta.

**Esimerkki 1.3094**

Yksinkertaisten fluoresoivien ja kolorimetristen määritysten kehittäminen, jotka mahdollistavat DNA:n ja RNA:n havaitsemisen hoitopisteessä, on ollut merkittävän tutkimuksen kohteena, koska tällaiset määritykset ovat hyödyllisiä rajallisissa resursseissa. Yleisimmin käytetyissä menetelmissä käytetään hybridisaatiota komplementaariseen havaintosäikeeseen, joka on yhdistetty herkkään raportointimolekyyliin. Tässä raportoidaan paperipohjainen kolorimetrinen määritys DNA:n havaitsemiseksi, joka perustuu pyrrolidinyylipeptidienukleiinihapon (acpcPNA) aiheuttamaan nanohiukkasten aggregaatioon vaihtoehtona perinteisille kolorimetrisille lähestymistavoille. PNA-koettimet ovat houkutteleva vaihtoehto DNA- ja RNA-koettimille, koska ne ovat kemiallisesti ja biologisesti stabiileja, helposti syntetisoitavia ja hybridisoituvat tehokkaasti komplementaaristen DNA-juosteiden kanssa. acpcPNA-koetin sisältää yhden positiivisen varauksen C-terminaalin lysiinistä ja aiheuttaa sitraattianionilla stabiloitujen hopean nanohiukkasten (AgNP) aggregaatiota ilman komplementaarista DNA:ta. Kohde-DNA:n läsnä ollessa anionisen DNA-acpcPNA-dupleksin muodostuminen johtaa AgNP:iden hajoamiseen sähköstaattisen hylkimisen seurauksena, mikä aiheuttaa havaittavan värimuutoksen. Tämän määrityksen herkkyyteen ja selektiivisyyteen vaikuttavia tekijöitä tutkittiin, mukaan lukien ionivahvuus, AgNP-konsentraatio, PNA-konsentraatio ja DNA-juosteiden epäsuhta. Menetelmää käytettiin synteettisen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV), Mycobacterium tuberculosis (MTB) ja ihmisen papilloomaviruksen (HPV) DNA:n seulontaan edellä mainitulla periaatteella kehitetyn kolorimetrisen paperipohjaisen analyysilaitteen avulla. Oligonukleotidikohteet havaittiin mittaamalla AgNP:iden värimuutos, jolloin havaitsemisrajat olivat 1,53 (MERS-CoV), 1,27 (MTB) ja 1,03 nM (HPV). AcpcPNA-koetin osoitti suurta selektiivisyyttä komplementaarisille oligonukleotideille verrattuna yhden ja kahden emäksen epäsuhtaisiin ja ei-komplementaarisiin DNA-kohteisiin. Ehdotetulla paperipohjaisella kolorimetrisellä DNA-anturilla on potentiaalia olla vaihtoehtoinen lähestymistapa yksinkertaiseen, nopeaan, herkkään ja selektiiviseen DNA:n havaitsemiseen.

**Tulos**

Multiplex-paperipohjainen kolorimetrinen DNA-anturi, jossa käytetään pyrrolidinyylipeptidin nukleiinihapon indusoimaa AgNP-aggregaatiota MERS-CoV-, MTB- ja HPV-oligonukleotidien havaitsemiseksi

**Esimerkki 1.3095**

Kryptosporidioosi on yksi yleisimmistä zoonooseista maailmanlaajuisesti, ja se aiheuttaa suolistoinfektioita sekä ihmisille että karjalle. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida, vaikuttaako ternimaidon kautta emolta vastasyntyneeseen vasikkaan siirtyvien C. parvum IgG -vasta-aineiden määrä kryptosporidioosialttiuteen. Tutkimukseen otettiin mukaan 50 emoa ja niiden terveitä vastasyntyneitä. Ternimaitonäytteet kerättiin 12 tunnin kuluessa syntymästä, ja C. parvum IgG -vasta-ainepitoisuudet määritettiin yksittäisen radiaalisen immunodiffuusion avulla. Vastasyntyneiden terveydentilaa seurattiin päivittäin, ja ulostenäytteet kerättiin vasikan ensimmäisen ripulitapauksen yhteydessä. Kaikilla emoilla C. parvum IgG -vasta-ainepitoisuus ternimaidossa vaihteli 570 ja 4070 mg/dl välillä; emoilla, jotka synnyttivät vasikoita, joilla oli ripuli ja jotka olivat C. parvum -positiivisia, vasta-ainepitoisuus ternimaidossa vaihteli 680 ja 3680 mg/dl välillä (taulukko 1 ). Pistekorjauskorrelaatio osoitti negatiivisen korrelaation C. parvum -vasta-aineiden pitoisuuksien ja kliinisen kryptosporidioosin ilmenemisen välillä (r=-0,425). Tuloksemme korostavat vastasyntyneiden vasikoiden ensimmäisen elinpäivän aikana saaman ternimaidon IgG-tasojen merkitystä C. parvum -infektion ehkäisyssä.

**Tulos**

Ternimaidon IgG-vasta-ainetason merkitys Cryptosporidium parvum -tartunnan ehkäisyssä vastasyntyneillä lypsävasikoilla.

**Esimerkki 1.3096**

Taustaa: Rokotuksilla ehkäistävissä taudeissa rokotusohjelmien yleinen hyväksyntä on olennaisen tärkeää. Yhä useammat väestöryhmät ovat kuitenkin epäröineet osallistua tällaisiin ohjelmiin, mikä on johtanut rokotteilla ehkäistävissä olevien tautien uusiutumiseen. Tässä tutkimuksessa tukeudumme virkistyshalukkuushypoteesiin testataksemme yhteyttä luottamuksen hallitukseen ja paikallisiin sairaaloihin sekä rokotushalukkuuden välillä. Menetelmät: Käytettiin sekundaarianalyysiä tutkimuksesta, jossa käytettiin suurta otosta Yhdysvaltojen väestöstä, joka tehtiin lokakuussa 2009 (N ¼ 968). Tulokset osoittavat, että 36,1 prosenttia vastaajista ilmaisi halukkuutensa ottaa rokote. Ne, joilla oli suurin luottamus hallitukseen, halusivat todennäköisimmin ottaa rokotteen (43,4 %), ja ne, joilla oli vähiten luottamusta, olivat vähiten halukkaita (15,8 %). Niistä, jotka ilmoittivat luottavansa paikalliseen terveydenhuoltojärjestelmään, 38,4 prosenttia oli halukkaita ottamaan rokotteen, ja niistä, jotka eivät luottaneet paikalliseen terveydenhuoltojärjestelmään, vain 23,5 prosenttia oli halukkaita ottamaan rokotteen. Päätelmät: Rokotuspäätökseen tartuntataudin puhjetessa liittyy monia näkökohtia. Luottamus hallituksen teknisiin ja organisatorisiin taitoihin käsitellä tartuntatautiepidemiaa sekä luottamus lääketieteellisiin organisaatioihin ennustavat suositeltujen suojatoimenpiteiden käyttöönottoa. Tulokset osoittavat, että rokotussuunnitelmien noudattaminen kansalaisten keskuudessa terveyskriisin aikana edellyttää sosiaalisen ja institutionaalisen luottamuksen kehittämistä.

**Tulos**

Sosiaaliset ja poliittiset tekijät, jotka vaikuttavat rokotteiden epäröintiin: H1N1-pandemiasta vuosina 2009-2010 saadut kokemukset.

**Esimerkki 1.3097**

Influenssainfektio on maailmanlaajuisesti merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja, erityisesti pandemioiden aikana. Uudet tiedot osoittavat, että vaiheen II antioksidanttiset entsyymireitit voivat vaikuttaa virukseen liittyvään tulehdukseen ja immuunipuhdistukseen. Nrf2:sta riippuvaisen geeniekspression tiedetään muuttavan tulehdusta, mutta sen mekanistista roolia virusalttiudessa ja -puhdistuksessa ei ole vielä selvitetty. Siksi käytimme ihmisen erilaistuneita nenän epiteelisoluja (NEC) ja entsymaattista viruksen kaltaisten hiukkasten sisäänpääsymääritystä tutkiaksemme Nrf2-riippuvaisen geeniekspression merkitystä viruksen sisäänpääsyyn ja replikaatioon. Tässä tutkimuksessa Nrf2-spesifistä lyhyttä hiusneulaa (sh)-RNA:ta ilmentävät lentiviraaliset vektorit vähensivät tehokkaasti sekä Nrf2-mRNA:n että Nrf2-proteiinin ilmentymistä terveiden vapaaehtoisten ihmisten NEC:ssä, joihin oli tehty transduktio. Nrf2:n tyrmäys korreloi influenssaviruksen sisäänpääsyn ja replikaation merkittävän lisääntymisen kanssa. Sitä vastoin lisäys voimakkailla Nrf2-aktivaattoreilla sulforafaanilla (SFN) ja epigallokatekiinigallaatilla (EGCG) vähensi merkittävästi viruksen pääsyä ja replikaatiota. EGCG:n estävät vaikutukset viruksen replikaatioon kumoutuivat soluissa, joissa Nrf2-ekspressio oli heikennetty, mikä viittaa syy-yhteyteen EGCG:n aiheuttaman Nrf2:n aktivaation ja virustartunnalta suojaavan kyvyn välillä. Mielenkiintoista on, että Nrf2:n indusointi ravintolisien SFN ja EGCG avulla lisäsi viruslääkkeiden välittäjäaineita/vasteita: RIG-I, IFN-β ja MxA lähtötilanteessa ilman infektiota. Tietomme osoittavat, että Nrf2:n ilmentymistasojen ja viruksen sisäänpääsyn/replikaation välillä on käänteinen suhde. Osoitamme myös, että Nrf2:ta aktivoivien antioksidanttien lisääminen estää viruksen replikaatiota ihmisen NEC:ssä, mikä voi osoittautua houkuttelevaksi terapeuttiseksi toimenpiteeksi. Yhdessä nämä tiedot osoittavat mahdollisia mekanismeja, joilla Nrf2-riippuvainen geeniekspressio säätelee alttiutta influenssalle ihmisen epiteelisoluissa.

**Tulos**

Nrf2-ekspressio muuttaa influenssa A:n pääsyä ja replikaatiota nenän epiteelisoluissa ☆.

**Esimerkki 1.3098**

Synsytiini on captive retroviruksen kuoriproteiini, joka mahdollisesti osallistuu istukan syncytiotrofoblastikerroksen muodostumiseen, joka syntyy trofoblastisolujen fuusioituessa äidin ja sikiön rajapinnalla. Havaitsimme, että synsytiinillä ja tyypin I viruksen kuoriproteiineilla on samanlainen rakenteellinen profiili, erityisesti N- ja C-terminaalisten heptadi-toistojen (NHR ja CHR) alueilla. Ilmaisimme ennustetut NHR:n (41 aa) ja CHR:n (34 aa) alueet synsytiinissä natiivina yksiketjuisena (nimetty 2-helix-proteiiniksi) sen karakterisoimiseksi. 2-helix-proteiini esiintyy trimeerinä, ja se on erittäin a-helix, lämpöstabiili ja denaturoituu alhaisella pH:lla. NHR ja CHR voivat muodostaa proteaasille vastustuskykyisen kompleksin. Molekyylidockauksen avulla rakennettu kompleksirakenne osoitti, että NHR ja CHR assosioituvat antiparalleelisesti. Kaiken kaikkiaan 2-kierteinen proteiini pystyi muodostamaan lämpöstabiilin kierteisen kelan trimerin. Synsytiinin fuusioydinrakenne osoitettiin ensimmäisen kerran endogeenisessa retroviruksessa. Nämä tulokset tukevat selitystä sille, miten synsytiini välittää istukan morfogeneesiin osallistuvaa sytotrofoblastisolujen fuusiota.

**Tulos**

Ihmisen endogeenisen retrovirusperheen W kuoriproteiinin, synsytiinin, fuusioytimen rakenteellinen karakterisointi.

**Esimerkki 1.3099**

Vuodesta 2014 lähtien akuutti veltostunut myeliitti (AFM), joka on pitkään tunnettu polioviruksiin, muihin kuin polioenteroviruksiin ja moniin muihin viruksiin ja muihin kuin viruksiin liittyviin syihin liittyvä sairaus, on puhjennut maailmanlaajuisesti uudelleen epidemian muodossa. Tämä odottamaton uusiutuminen on ironista, kun otetaan huomioon, että poliovirukset, jotka olivat aikoinaan AFM:n pääasiallisia aiheuttajia, ovat nyt maailmanlaajuisen hävittämisen kynnyksellä, eivätkä ne näin ollen voi selittää AFM:n uusiutumista millään tavalla. Sen sijaan uusi AFM-epidemia on ajallisesti liittynyt muiden kuin poliovirusten, kuten EV-D68:n, uudelleen esiintymiseen, sillä viime aikoihin asti sitä on pidetty erittäin harvinaisena ja harvinaisen vähäisen endeemisyyden omaavana viruksena. Tässä artikkelissa tarkastellaan AFM-epidemian uusiutumisen arvoituksellisia epidemiologisia, virologisia ja diagnostisia näkökohtia, tarkastellaan kliinisen hoidon nykyisiä vaihtoehtoja, keskustellaan tulevista tutkimustarpeista ja esitetään, että AFM-epidemia tarjoaa tärkeitä johtolankoja virustautien ilmaantumisen mekanismeista.

**Tulos**

Akuutti veltto myeliitti: Jotain vanhaa ja jotain uutta

**Esimerkki 1.3100**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) on tärkein endeeminen taudinaiheuttaja Yhdysvaltojen sikataloudessa. Huolimatta torjuntatoimista, joihin kuuluu bioturvallisuuden parantaminen ja erilaiset rokotusprotokollat, virus jatkaa leviämistä ja kehittymistä. Yksi sen torjunnan suurimmista haasteista on suuri geneettinen ja antigeeninen monimuotoisuus. Tässä tutkimuksessa kvantifioidaan useiden PRRSV-linjojen rinnakkaiskiertoa, esiintymistä ja peräkkäistä vaihtelua yhdellä sianlihantuotantoalueella Yhdysvalloissa yhdeksän vuoden ajalta (2009)(2010)(2011)(2012)(2013)(2014)(2015)(2016)(2017). Luokittelemalla yli 4 000 PRRSV-sekvenssiä (avoin lukukehys 5) fylogeneettisiin linjoihin ja alalinjoihin dokumentoimme PRRSV-populaation jatkuvan monipuolistumisen ja ajallisen dynamiikan, mukaan lukien uuden alalinjan nopea ilmaantuminen, joka näytti puuttuvan maailmanlaajuisesti ennen vuotta 2008. Lisäksi linja 9 oli yleisin linja vuosina 2009-2010, mutta sen esiintyvyys laski 0,5 prosenttiin kaikista tunnistetuista sekvensseistä vuodessa vuoden 2014 jälkeen, mikä tapahtui samaan aikaan, kun linja 1 nousi tai nousi uudelleen hallitsevaksi linjaksi. Eri linjojen sekä kolmen eri alalinjan peräkkäinen dominointi linjan 1 sisällä on yhdenmukainen immuunivälitteisen valinnan hypoteesin kanssa, joka selittää hallitsevan linjan peräkkäisen vaihtumisen. Kun isäntäpopulaatiot luovat luonnollisen infektion tai rokotuksen kautta immuniteettia yleisintä muunnosta vastaan, tämä hallitseva (ala)linja voi korvautua uudella muunnoksella, jolle populaatio on alttiimpi. Ei-synonyymien ja synonyymien mutaatioiden mallien analyysi paljasti todisteita positiivisesta valinnasta immunologisesti tärkeillä genomin alueilla, mikä tukee entisestään mahdollisuutta, että immuunivälitteinen valinta muokkaa tämän viruksen evoluutiota ja epidemiologista dynamiikkaa. Tällä on merkittäviä vaikutuksia PRRSV:n geneettisten varianttien ilmaantumiseen ja uudelleen ilmaantumiseen, joilla on kielteisiä vaikutuksia sikatalouteen. PRRSV:n esiintymisen jatkuva seuranta on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan ymmärtää paremmin rinnakkain kiertävien viruslinjojen epidemiologista ja evolutiivista dynamiikkaa. Lisätutkimukset, joissa hyödynnetään koko genomin sekvensointia ja tutkitaan heterologisten PRRS-virusten välisen ristiinimmuniteetin laajuutta, voivat tuoda lisävalaistusta PRRSV:n immunologiseen vasteeseen ja auttaa kehittämään strategioita, joilla voidaan ehkä vähentää taudin vaikutuksia.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen rinnakkaiskiertävien linjojen ajallinen dynamiikka

**Esimerkki 1.3101**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaa uusi koronavirus (SARS-CoV). Koronavirukset, SARS-CoV mukaan lukien, koodaavat kuoriproteiinia (E-proteiinia), joka on pieni, hydrofobinen kalvoproteiini. Raportoimme, että tasomaisissa lipidikaksoiskerroksissa SARS-CoV:n E-proteiinia vastaavat synteettiset peptidit muodostavat ionikanavia, jotka ovat läpäisevämpiä monovalenttisille kationeille kuin monovalenttisille anioneille. SARS-CoV E -proteiinin N-terminaalisia 19 jäännöstä tunnistavia affiniteettipuhdistettuja polyklonaalisia vasta-aineita käytettiin kanavanmuodostuksen spesifisyyden toteamiseen estämällä E-proteiinipeptidien läsnäollessa syntyneet ionivirrat.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen E-proteiini muodostaa kationiselektiivisiä ionikanavia.

**Esimerkki 1.3102**

On kulunut yli 10 vuotta siitä, kun vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS-CoV) aiheuttava tappava ihmisen koronavirus ilmaantui Guangdongin maakunnassa Kiinassa. Huolimatta siitä, että SARS-CoV-pandemia tartutti yli 8500 ihmistä, vaati yli 800 ihmisen hengen ja aiheutti miljardien dollarien taloudelliset menetykset maailmanlaajuisesti, SARS-CoV-infektioiden hoitoon ei ole vieläkään kliinisesti hyväksyttyjä viruslääkkeitä, rokotteita tai monoklonaalisia vasta-ainehoitoja. Lähi-idän hengitystieoireyhtymää aiheuttavan tappavan ihmisen koronaviruksen (MERS-CoV) hiljattainen ilmaantuminen on vakava muistutus siitä, että uusia ja tappavia koronaviruksia voi ilmaantua milloin tahansa, ja niistä voi tulla pandemioita. Siksi on perusteltua jatkaa terapeuttisten ja ennaltaehkäisevien vastatoimien kehittämistä mahdollisesti tappavia koronaviruksia vastaan. Koronaviruksen proteaasit, papaiinin kaltainen proteaasi (PLpro) ja 3C:n kaltainen proteaasi (3CLpro), ovat houkuttelevia viruslääkkeiden kohteita, koska ne ovat välttämättömiä koronaviruksen replikaatiolle. Vaikka PLpro:n ja 3CLpro:n ensisijainen tehtävä on käsitellä viruksen polyproteiinia koordinoidusti, PLpro:lla on lisäksi tehtävänä irrottaa ubikitiinia ja ISG15:tä isäntäsolun proteiineista, mikä auttaa koronaviruksia välttämään isännän synnynnäisiä immuunivasteet. Siksi PLpro:n kohdistaminen viruslääkkeillä voi olla eduksi paitsi viruksen replikaation estämisessä myös infektoituneiden solujen signaalikaskadien säätelyhäiriöiden estämisessä, mikä voi johtaa ympäröivien, ei-infektoituneiden solujen solukuolemaan. Tässä katsauksessa käydään ajantasaista keskustelua SARS-CoV:n papaiinin kaltaisesta proteaasista, mukaan luettuna lyhyt katsaus SARS-CoV:n genomiin ja replikaatioon, jonka jälkeen käsitellään perusteellisemmin SARS-CoV:n PLpro:n rakennetta ja katalyyttistä mekanismia, SARS-CoV:n PLpro:n moninaisia solutoimintoja, SARS-CoV:n PLpro:n estämistä pienimolekyylisillä inhibiittoreilla ja mahdollisuuksia estää muiden koronavirusten papaiinin kaltaista proteaasia. Tämä artikkeli on osa Antiviral Research -lehden kutsuartikkelisarjaa ''From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses''. Ó

**Tulos**

SARS-koronaviruksen papaiinin kaltainen proteaasi: Rakenne, toiminta ja estäminen suunnitelluilla antiviraalisilla yhdisteillä

**Esimerkki 1.3103**

Oksymatriini (OMT) on vahva immunosuppressiivinen aine, jota on käytetty kliinisessä käytössä jo vuosia. Tässä tutkimuksessa olemme tutkineet OMT:n vaikutusta ja mekanismia influenssa A -viruksen (IAV) replikaatioon ja IAV:n aiheuttamaan tulehdukseen in vitro ja in vivo käyttämällä plakkien estoa, luciferaasireportteriplasmideja, qRT-PCR:ää, western blottingia ja ELISA-menetelmiä. Tulokset osoittivat, että OMT:llä oli erinomainen anti-IAV-aktiivisuus kahdeksaan IAV-kantaan in vitro. OMT pystyi vähentämään merkittävästi TLR3-, TLR4-, TLR7-, MyD88- ja TRAF6-geenien promoottoriaktiivisuutta, estämään Akt-, ERK1/2-, p38 MAPK- ja NF-κB-reittien IAV:n aiheuttamia aktivaatioita ja tukahduttamaan tulehdussytokiinien ja MMP-2/-9:n ilmentymistä. TLR4-, p38 MAPK- ja NF-κB-reittien aktivaattorit voisivat merkittävästi vastustaa OMT:n anti-IAV-aktiivisuutta in vitro, mukaan lukien IAV:n replikaatio ja IAV:n aiheuttama sytopatogeeninen vaikutus (CPE). Lisäksi OMT saattoi vähentää ruumiinpainon menetystä, lisätä merkittävästi IAV-infektoitujen hiirten eloonjäämisastetta, vähentää keuhkoindeksiä, keuhkotulehdusta ja keuhkojen virustitteriä sekä parantaa keuhkojen histopatologisia muutoksia. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että OMT:llä on IAV:n vastaisia ja tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia, ja vaikutusmekanismi voi liittyä sen kykyyn estää TLR4-, p38 MAPK- ja NF-κB-reittien IAV:n aiheuttamaa aktivoitumista.

**Tulos**

Oksymatriini estää influenssa A -viruksen replikaatiota ja tulehdusta TLR4-, p38 MAPK- ja NF-κB-reittien kautta

**Esimerkki 1.3104**

Viime vuosikymmenen aikana syövän hoidon kehittyminen on parantanut pahanlaatuisia sairauksia sairastavien lasten ja nuorten eloonjäämismahdollisuuksia. Paranevien paranemisprosenttien myötä hoitoon liittyvä toksisuus, erityisesti infektiot, aiheuttaa yhä suuremman osan sairastuvuudesta ja kuolleisuudesta. Lasten hematologiset ja onkologiset potilaat ovat usein hyvin alttiita infektioille. Lääkinnällisiä laitteita, kuten keskuslaskimokatetreja, käyttävillä potilailla ja potilailla, joilla on ajoittainen tai krooninen neutropenia, on erityisen suuri riski sairastua hoitoon liittyviin infektioihin, kuten keskuslaskimoon liittyviin verenkiertoinfektioihin (CLABSI), Clostridium difficile -infektioihin (CDI), ventilaattoriin liittyvään keuhkokuumeeseen (VAP), katetriin liittyviin virtsatietulehduksiin (CAUTI) ja hengitysteiden virusinfektioihin. Aiemmin onkologisten ja hematologisten sairauksien hoidon infektiokomplikaatioita pidettiin suurelta osin väistämättöminä. Nykyään tiedetään, että monet, joskaan eivät kaikki, tämän väestön yleisimmistä infektioista ovat ehkäistävissä. Yhteistyöhön perustuvat laadunparannuspyrkimykset ovat johtaneet tehokkaisiin strategioihin, joilla vähennetään HAI-tapauksia ja parannetaan hoitotuloksia näissä väestöryhmissä.

**Tulos**

Terveydenhuoltoon liittyvät infektiot lasten hematologian ja onkologian alalla

**Esimerkki 1.3105**

Hiiren norovirus (MNV) on hiljattain löydetty hiiren patogeeni. Toisin kuin vaativat ihmisen norovirukset, jotka aiheuttavat valtaosan ei-bakteeriperäisistä gastroenteriiteistä maailmanlaajuisesti, MNV tarttuu helposti soluihin viljelyssä. Sen replikaatio hiiren primaarisissa makrofageissa ja dendriittisoluissa sekä niistä johdetuissa solulinjoissa mahdollistaa ensimmäistä kertaa noroviruksen soluun pääsyn tutkimisen. Tässä tutkimuksessa selvitimme pH:n roolia MNV-1-infektion aikana, sillä endosomien matala pH-ympäristö käynnistää usein virusten päällysteen irtoamisen. Osoitimme, että pH ei vaikuttanut MNV-1-virustittereihin plakkimäärityksellä eikä ei-rakenteellisen proteiinin VPg:n ilmentymiseen immunofluoresenssilla viljellyissä ja primaarisissa makrofageissa ja dendriittisoluissa kahden tunnetun endosomien happamoitumisen estäjän, bafilomysiini A1:n ja klorokiinin, läsnä ollessa. Nämä tiedot osoittavat, että MNV-1 kulkeutuu salliviin soluihin pH:sta riippumattomalla tavalla.

**Tulos**

Muriinin Norovirus-1:n kulkeutuminen salliviin makrofageihin ja dendriittisiin soluihin on pH:sta riippumatonta.

**Esimerkki 1.3106**

Rhinosinuiitti (RS) on heterogeeninen sairausryhmä. Se on merkittävä ja lisääntyvä terveysongelma, joka koskee noin 15 prosenttia länsimaiden väestöstä. Sillä on huomattava vaikutus potilaiden terveyteen liittyvään elämänlaatuun ja päivittäiseen toimintakykyyn, ja se aiheuttaa yhteiskunnalle ja terveydenhuoltojärjestelmälle valtavan taloudellisen taakan suorien ja välillisten kustannusten vuoksi. Lisäksi RS-tautia ei tunneta hyvin, ja sen etiologiasta ja patofysiologiasta tiedetään vain vähän. Viime vuosikymmenen aikana on julkaistu monia artikkeleita, jotka ovat muuttaneet käsitystämme RS:stä. RS luokitellaan yleisesti akuuttiin ja krooniseen RS:ään oireiden keston perusteella. Akuutissa RS:ssä virusinfektion käynnistämä tulehdusreaktio on ominaista useimmille komplisoitumattomille, lieville tai keskivaikeille tapauksille. Siksi näissä tapauksissa ensisijainen hoitomuoto ovat intranasaaliset steroidit eivätkä antibiootit. Vaikeissa ja komplisoituneissa tapauksissa antibiootit yhdistettynä paikallisiin steroideihin ovat edelleen ensisijainen hoitomuoto. Toisaalta krooninen RS jaetaan itse asiassa kahteen erilliseen kokonaisuuteen (krooninen nenäontelotulehdus, jossa on polyyppeja ja jossa ei ole polyyppejä), koska yhä useammat todisteet osoittavat, että näillä kokonaisuuksilla on omat tulehdusreitit ja sytokiiniprofiilit. Kirjoittajat tarkastelevat viimeaikaisia tietoja, jotka koskevat kunkin RS:n muodon kliinisiä oireita, sytokiiniprofiileja, kudosten uudelleenmuodostusta ja hoitomuotoja.

**Tulos**

Nielurisatulehduksen ajankohtaiset käsitteet: Tulehdusreitit, sytokiiniprofiilit, uudelleenmuodostus ja hoito.

**Esimerkki 1.3107**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus 2 (SARS-CoV-2) on syynä meneillään olevaan vuoden 2019 koronavirus-pandemiaan (COVID-19), joka on Maailman terveysjärjestön (WHO) julistama kansainvälisen tason kansanterveydellinen hätätila. Immuno-36 informatiikan lähestymistapaa yhdessä vertailevan genomiikan kanssa sovellettiin moniepitooppisen 37 peptidirokotteen suunnitteluun SARS-CoV-2:ta vastaan, jossa yhdistetään S-, M- ja E 38 -proteiinien antigeeniset epitoopit. Tertiäärirakenne ennustettiin, tarkennettiin ja validoitiin käyttäen kehittyneitä 39 bioinformatiikan välineitä. Rokote-ehdokas osoitti keskimäärin ≥ 90,0 prosentin 40 kattavuutta maailman väestössä eri etnisissä ryhmissä. Rokotteen kimeerisen peptidin ja 41 immuunireseptorien (TLR3 ja TLR4) molekyylidockaus ennusti tehokasta sitoutumista. Immuunisimulaatio ennusti 42 merkittävää primaarista immuunivastetta, jossa IgM-arvo kasvoi, ja sekundaarista immuunivastetta, jossa IgG1- ja IgG2-arvot olivat 43 korkeat. Se lisäsi myös T-helper-solujen ja 44 sytotoksisten T-solujen lisääntymistä sekä INF-γ- ja IL-2-sytokiinien lisääntymistä. Koodonien optimointi ja 45 mRNA:n sekundaarirakenteen ennustaminen osoittivat, että kimeera soveltuu korkean tason ilmentämiseen 46 ja kloonaukseen. Kaiken kaikkiaan konstruoitu rekombinanttirokotteen kimeerinen rokotekandidaatti osoitti 47 merkittävää potentiaalia, ja sitä voidaan harkita kliinistä validointia varten tämän maailmanlaajuisen 48 uhan, COVID-19:n, torjumiseksi. 49 50 51 52 53

**Tulos**

Epitopipohjaisen kimeerisen peptidirokotteen suunnittelu SARS-CoV-2:n S-, M- ja E-proteiineja vastaan 1 maailmanlaajuisen COVID-19-pandemian etiologinen aiheuttaja: in silico -lähestymistapa 2 3

**Esimerkki 1.3108**

Vesivirussukuun kuuluvat eri virukset tartuttavat monenlaisia eläimiä ja aiheuttavat gastroenteriittiä, vesikulaarisia ihovaurioita, verenvuototauteja, hengitystiesairauksia ja muita sairauksia. Äskettäinen raportti PCR:llä havaitusta vesiviruksen viremäisyydestä näytteissä, jotka otettiin tuntemattomasta etiologiasta johtuvaa hepatiittia sairastavilta potilailta Yhdysvalloissa, viittaa vesivirusten zoonoottiseen potentiaaliin. Näitä tuloksia ei ole vahvistettu toisessa laboratoriossa. Tätä varten kehitettiin RNA-polymeraasin alueelle perustuva yleinen PCR-määritys, joka validoitiin 69 eri vesiviruslajin RNA:lla. SMSV:n serotyyppiä 8 lukuun ottamatta kaikki testatut lajit havaittiin, myös ne, joiden oletettiin olevan osallisina zoonoosien leviämisessä Yhdysvalloissa (SMSV:n serotyyppi 5). Geneeristä Vesivirus-määritystä käytettiin RNA:han, joka oli uutettu seeruminäytteistä hepatiittipotilailta, ulostenäytteistä gastroenteriittipotilailta, nielunäytteistä ihottumaa sairastavilta potilailta, nielu- ja nenänäytteistä akuutteja hengitystiesairauksia sairastavilta potilailta ja soluviljelmistä, joissa oli sytopatologinen vaikutus enterovirusten seurannassa, jossa ei havaittu patogeeniä. Yhtään ei todettu positiiviseksi. Tässä tutkimuksessa kehitettiin yleinen vesivirustesti, ja pääteltiin, että vesivirukset ovat epätodennäköinen syy ihmisten yleisiin sairauksiin Alankomaissa.

**Tulos**

Uusi yleinen reaaliaikainen käänteisen transkription polymeraasiketjureaktiomääritys vesiviruksille; vesiviruksia ei havaittu ihmisnäytteissä.

**Esimerkki 1.3109**

Optimoituja DNA-ekspressiovektoreita, jotka koodaavat natiivia HIV-1 Gagia tai Gagin fuusiointia lysosomaaliseen kalvoon liittyvän proteiini 1:n (LAMP) kanssa, verrattiin immunogeenisuuden suhteen, kun DNA:ta annosteltiin lihaksensisäisesti rhesusmakakeille. Molemmat rokotteet saivat aikaan CD4+ T-soluvasteet, mutta Gag-spesifisten solujen fenotyypissä oli merkittäviä eroja: natiivi Gag sai aikaan CD4+ -vasteet, joiden fenotyyppi oli keskusmuistia muistuttavien T-solujen fenotyyppi (CD28 + CD45RA - ), kun taas LAMP/Gag-kimera sai aikaan CD4+ -vasteet, joiden fenotyyppi oli efektorimuistia muistuttavien T-solujen fenotyyppi (CD28 - CD45RA - ). Antigeenispesifisiä T-soluja, jotka tuottivat sekä IFN-␥ että TNF␣, löytyi natiivia Gagia saaneista eläimistä, kun taas LAMP/Gag-kimera indusoi humoraalisia vasteita nopeammin. Nämä tulokset osoittavat, että solunsisäisen Gagin kulkeutumisen muuttaminen johtaa erilaisten immuunivasteiden induktioon. Molempia antigeenimuotoja koodaavien DNA-vektoreiden yhdistelmät voivat olla tehokkaampia HIV-1-vastaista immuniteettia synnyttäviä.

**Tulos**

HIV-1 Gagia ja LAMP/Gag-kimera-rokotteita tuottavien DNA-rokotteiden vertailu rhesusmakakeilla paljastaa antigeenispesifiset T-soluvasteet, joilla on erilaiset fenotyypit.

**Esimerkki 1.3110**

Sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) äskettäinen leviäminen Pohjois-Amerikan sikakarjaan on jälleen kerran korostanut tehokkaiden rokotteiden tarvetta sikojen koronaviruksia vastaan. Rokotteet tarttuvaa gastroenteriittivirusta (TGEV) vastaan ovat olleet tuottajien saatavilla ympäri maailmaa jo pitkään, mutta tehokkaat rokotteet PEDV:tä ja deltacoronaviruksia vastaan on kehitetty vasta äskettäin tai ne ovat edelleen kehitteillä. Tässä tarkastelemme sikojen koronaviruksia koskevia nykyisiä rokotetekniikoita ja tuomme esiin lupaavia tekniikoita, jotka voivat auttaa näiden tärkeiden virusten torjunnassa tulevaisuudessa.

**Tulos**

Rokotteet sikojen epidemiaripulivirusta ja muita sikojen koronaviruksia vastaan

**Esimerkki 1.3111**

Saccharomyces cerevisiae -organismin ubikvitiinin kaltainen proteaasi 1 (Ulp1) on keskeinen väline, jolla saadaan luonnollinen N-terminaalinen kohdeproteiini pilkkomalla pieni ubikvitiiniin liittyvä modifioija (SUMO) -fuusio proteiini. Kallis kaupallinen Ulp1 ja sen monimutkaiset menettelyt rajoittavat kuitenkin sen käyttöä sellaisten kohdeproteiinien valmistuksessa, joilla on luonnollinen N-terminaalinen sekvenssi. Tässä kuvataan S. cerevisiaen bioaktiivisen, koodonioptimoidun rekombinantti-katkennetun Ulp1:n (Leu403-Lys621) (rtUlp1) valmistusta Escherichia coli -bakteerissa käyttäen vain yhtä vaihetta Ni-NTA-affiniteettikromatografilla ja rtUlp1:n soveltamista SUMO-fuusioproteiinin pilkkomiseen yksinkertaisesti sekoittamalla puhdistettu rtUlp1, SUMO-fuusioproteiini ja DL-ditiotreitoli Tris-HCl-puskurissa. Ei-fuusioproteiini rtUlp1:n optimaalinen ilmentymistaso on noin 50 % solun kokonaisproteiinista ja 36 % liukoisesta muodosta lisäämällä isopropyyli-b-D-l-tiogalaktopyranosidia loppupitoisuutena 0,4 mM 18 °C:ssa 20 h. Kohdeproteiini rtUlp1:n puhdistus suoritettiin Ni-NTA-affiniteettikromatografialla. rtUlp1:n lopullinen saanto oli 45 mg/l kolvifermentaatiossa, ja sen puhtaus oli jopa 95 %. Lisäksi erittäin puhdas rtUlp1 pystyi tehokkaasti pilkkomaan SUMO-tTbRII-fuusioproteiinia (SUMO-geeni fuusioitu trunkioituun transformoivan kasvutekijä-beeta-reseptorin tyypin II geeniin) edellä mainitulla yksinkertaistetulla lähestymistavalla, ja rtUlp1:n spesifinen aktiivisuus oli jopa 2,8 9 10 4 U/mg, mikä on verrattavissa kaupalliseen Ulp1:een. rtUlp1:n valmistus- ja soveltamisstrategia yleisesti saatavilla olevilla laboratorioresursseilla tässä tutkimuksessa on kätevä SUMO-fuusioproteiinin pilkkomiseen luonnollisen N-terminaalisen kohdeproteiinin saamiseksi, mikä voidaan toteuttaa vaikeasti ekspressoitavissa olevien proteiinien funktionaalisessa analyysissä. Avainsanat Ubikitiinin kaltainen proteaasi 1 Á Ekspressio Á Ei-fuusioproteiini Á Puhdistus Á Escherichia coli Lyhenteet Ubikitiinin kaltainen proteaasi 1 Ulp2 Ubikitiinin kaltainen proteaasi 2 PCR Polymeraasiketjureaktio HRP Hevosretiisiperoksidaasi IPTG Isopropyyli b-D-l-tiogalaktopyranosidi DTT DL-ditiotreitoli SDS-PAGE SDS-polyakryyliamidigeelielektroforeesi tTbRII Trunkoitu transformoivan kasvutekijä-beeta-reseptorin tyypin II geeni

**Tulos**

Uusi strategia koodonoptimoiduista typistetyistä Ulp1:stä ja sen yksinkertaistettu soveltaminen SUMO-fuusioproteiinin pilkkomiseen.

**Esimerkki 1.3112**

Rokotekehitystä varten tarkoitettujen malarian antigeenien tunnistamiseksi valitsimme proteiineista a-helikaalisia käämikierukkadomeeneja, joiden ennustettiin esiintyvän loisen erytrosyyttivaiheessa. Vastaavien synteettisten peptidien odotetaan jäljittelevän rakenteellisesti "natiiveja" epitooppeja. Ihmisen immuuniseerumit tunnistivat kaikki 95 kemiallisesti syntetisoitua peptidiä spesifisesti, vaikkakin eri esiintyvyydellä. Peptidispesifisiä vasta-aineita saatiin sekä affiniteettipuhdistamalla malarian immuuniseerumeista että immunisoimalla hiiriä. Näissä vasta-aineissa ei ilmennyt merkittäviä ristireaktioita, eli ne olivat spesifisiä alkuperäiselle peptidille, ne reagoivat infektoituneiden erytrosyyttien natiivien loisproteiinien kanssa ja useat niistä olivat aktiivisia estämään in vitro loisen kasvua. Sirkulaaridikroismitutkimukset osoittivat, että valitut peptidit sisälsivät osittain tai suurelta osin a-helikaaleja. Näin ollen osoitamme, että tässä kuvattu bioinformatiikan ja kemiallisen synteesin lähestymistapa voi johtaa sellaisten molekyylien nopeaan tunnistamiseen, jotka kohdistuvat biologisesti aktiivisiin vasta-aineisiin, ja siten sopivien rokotekandidaattien tunnistamiseen. Tätä strategiaa voidaan periaatteessa laajentaa rokotteiden löytämiseen monille muille patogeeneille.

**Tulos**

Malariarokotekandidaattien nopea tunnistaminen a-helikaalisen käämiproteiinimotiivin perusteella

**Esimerkki 1.3113**

Lypsykarjatilalta kotoisin oleva 1,5 kuukauden ikäinen kangal-rotuinen pentu kuoli sen jälkeen, kun hänellä oli vakava ripuli ja koordinaatiokyvyttömyys. Ruumiinavaustutkimuksessa todettiin multifokaalinen keuhkojen konsolidoituminen ja nekroosi sekä fibrinohamorraginen suolitulehdus. Mikroskooppisesti todettiin nekroottinen ja märkäinen keuhkoputkentulehdus, sydänlihastulehdus ja ei- märkäinen enkefaliitti. Jejunumissa ja ileumissa todettiin kylkiluiden atrofiaa ja kryptojen hyperplasiaa, ja epiteelissä oli ookystan ja schizontin kaltaisia rakenteita. Immunohistokemiallisesti Neospora caninum -antigeeniä havaittiin suoliston alkueläinrakenteiden, degeneratiivisten hermosolujen ja nekroosialueiden yhteydessä keuhkoissa ja sydämessä. Polymeraasiketjureaktio vahvisti, että organismi oli N. caninum eikä Toxoplasma gondii. N. caninum -bakteerin seroprevalenssi oli 74,2 % (49/66 eläintä) naudoilla ja 57,1 % (4/7 eläintä) koirilla tällä tilalla. Tässä raportissa dokumentoidaan kuolemaan johtava systeeminen neosporoosi ja N. caninum -bakteerin enteroepiteelivaiheet luonnollisesti tartunnan saaneella pennulla. Kirjoittajien tietojen mukaan tämä on ensimmäinen määritelmä suolistoperäisestä neosporoosista luonnollisesti tartunnan saaneella koiralla sekä ensimmäinen todiste kuolemaan johtaneesta koiran neosporoosista Turkissa.

**Tulos**

Neospora caninum: ensimmäinen osoitus enteroepiteelivaiheista luonnollisesti tartunnan saaneen koiran suolistossa ScienceDirect Neosporosis in Dog (Neosporoosi koirassa)

**Esimerkki 1.3114**

Tarkoitus: COVID-19:stä on tullut maailmanlaajuinen uhka. CT on tärkeä diagnoosimenetelmä. TT-kuvantamisen ihmislähtöinen tulkinta on kuitenkin aikaa vievää. 61 Lisäksi huomattavaa havaitsijoiden välistä vaihtelua ei voida jättää huomiotta. Tarkoituksenamme on 62 kehittää diagnoosityökalu tekoälyyn (AI) perustuvaa tietokonetomografiakuvien 63 luokittelua varten COVID-19:n ja muiden keuhkojen yleisten tartuntatautien tunnistamiseksi. 64 Koejärjestelyt: Tässä tutkimuksessa kuvat kerättiin takautuvasti ja 65 analysoitiin prospektiivisesti koneoppimisen avulla. Keuhkojen tietokonetomografiakuvia, joissa näkyy 66 tai ei näy COVID-19, käytettiin konvoluutio-neuraaliverkkoon perustuvan luokittelukehyksen 67 kouluttamiseen ja validointiin. Arvioitiin viisi tilaa, mukaan lukien COVID-19 68 keuhkokuume, ei-COVID-19-viruspneumonia, bakteeriperäinen keuhkokuume, keuhkotuberkuloosi ja normaali keuhko. Koulutus- ja validointikuvasarja 70 kerättiin Wuhan Jin Yin-Tanin sairaalasta, kun taas testikuvasarja 71 kerättiin Zhongshanin sairaalasta, Xiamenin yliopistosta ja 72 Wuhanin viidennestä sairaalasta. 73 Tulokset: Raportoitiin tekoälykehyksen tarkkuus, herkkyys ja spesifisyys. Testiaineiston 74 osalta normaalin keuhkon, COVID-19-keuhkokuumeen, 75 ei-COVID-19-viruspneumonian, bakteeriperäisen keuhkokuumeen ja keuhkotuberkuloosin 76 tunnistustarkkuudet olivat 99,4 %, 98,8 %, 98,5 %, 98,3 % ja 98,6 %. Testiaineiston osalta COVID-19:n tunnistamisen 77 tarkkuus, herkkyys, spesifisyys, PPV ja NPV olivat 78 98,8 %, 98,2 %, 98,9 %, 94,5 % ja 99,7 %. 79 Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittajalle/rahoittajalle, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Syväoppimiseen perustuva COVID-19:n tunnistaminen Syväoppimiseen perustuva COVID-19:n ja muiden keuhkojen yleisten tartuntatautien tunnistaminen rintakehän CT 2 -skannauskuvien perusteella

**Esimerkki 1.3115**

MikroRNA:t (miRNA:t) ovat keskeisessä asemassa eukaryoottisten geenien ilmentymisen säätelyssä. Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että miRNA:t voivat myös vaikuttaa voimakkaasti patogeenisten virusten replikaatioon. Solun miRNA:t voivat esimerkiksi kohdistaa ja tukahduttaa viruksen mRNA:iden ilmentymistä, mutta on myös ainakin yksi esimerkki solun miRNA:sta, joka stimuloi viruksen replikaatiota. Lisäksi virukset voivat koodata omia miRNA:itaan, laukaista muutoksia solun miRNA-ekspressiossa tai koodata RNA:n vaimentavia suppressoritekijöitä, jotka estävät solun miRNA:ita. Nämä vuorovaikutukset muodostavat yhdessä monimutkaisen säätelyverkoston, joka kontrolloi sekä viruksen että isännän geeniekspressiota, mikä viime kädessä määrittää virusinfektion lopputuloksen solutasolla ja taudin etenemisen isännässä. Tässä esitetään yhteenveto kirjallisuustiedoista tällaisista viruksen ja solun vuorovaikutuksista nisäkkäillä ja keskustellaan siitä, miten miRNA:ita voidaan käyttää tutkimusvälineinä tai kohteina kehitettäessä uusia viruslääkkeitä. Varhaiset kasveilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että pienten RNA:iden aiheuttama geenien hiljentäminen on voimakas viruslääkkeiden vastainen mekanismi, jota kasvit tarvitsevat selviytyäkseen virusinfektiosta (1). Sittemmin on käynyt selväksi, että kasvien, hyönteisten ja nisäkkäiden RNA:n vaimentamismekanismin ja virusinfektion väliseen vuorovaikutukseen liittyy monia muita näkökohtia. Koska RNA:n vaimentaminen on keskeinen sääntelymekanismi eukaryoottisessa solubiologiassa, se osallistuu moniin eri soluprosesseihin. Näihin prosesseihin eivät kuulu ainoastaan solujen kehitys, erilaistuminen ja lisääntyminen, vaan myös solukuolema, aineenvaihdunta, transposonien vaimentaminen ja viruspuolustus (2). Virukset, jotka ovat tiukasti riippuvaisia solun resursseista niiden

**Tulos**

Luku 2 RNAi ja solujen miRNA:t nisäkäsvirusten aiheuttamissa infektioissa

**Esimerkki 1.3116**

Nukleotidianalogit muodostavat tärkeimmän luokan syöpää ja viruksia vastaan käytettäviä lääkkeitä, ja ne tarjoavat erittäin tehokkaan välineen DNA- ja RNA-polymeraasien mekanismien selvittämiseen. Vaikka perusmääritykset itsessään ovat suhteellisen yksinkertaisia, keskeistä on suunnitella tutkimukset siten, että ne vastaavat kiinnostavaan mekanistiseen kysymykseen. Tässä artikkelissa käsitellään näiden tutkimusten suunnitteluun liittyviä tärkeimpiä kysymyksiä ja joitakin mahdollisia vaikeuksia, joita ilmenee tietojen tulkinnassa. Esimerkkejä annetaan sekä tyypillisesti käytetyistä analogeista että kokeellisista lähestymistavoista eri polymeraaseilla ja tietojen tulkintaan liittyvistä ongelmista.

**Tulos**

Nukleotidianalogit DNA- ja RNA-polymeraasien koettimina

**Esimerkki 1.3117**

Moni-isäntäisten taudinaiheuttajien jakautuminen isäntäalueelle vaikuttaa niiden populaation dynamiikkaan ja rakenteeseen. Myös eri patogeenien samanaikaisella tartunnalla isäntään voi olla merkittäviä seurauksia isäntien ja patogeenien evoluutiolle sekä isännän ja patogeenin yhteisevoluutiolle. Näin ollen on kiinnostavaa tietää, onko patogeenien jakautuminen isäntäalueellaan satunnaista vai onko isäntien ja patogeenien välillä tai isännän jakavien patogeenien välillä yhteyksiä. Näiden kysymysten analysoimiseksi ehdotamme indeksejä patogeenien isäntätartuntojen havaituille malleille ja yhteistartuntojen havaituille malleille sekä testejä, joilla voidaan analysoida, ovatko nämä mallit satunnaisia vai heijastavatko ne assosiaatioita. Näiden testien soveltaminen viiden kasviviruksen esiintymiseen 21 luonnonvaraisessa kasvilajissa osoitti isännän ja viruksen väliset assosiaatiot: useimmat isännät ja virukset olivat valikoivia viruksille ja isännät vastaavasti isännille. Mielenkiintoista oli, että isännän valikoivimmat virukset olivat yleisempiä, mikä viittaa siihen, että isäntään erikoistuminen on menestyksekäs strategia usean isännän patogeeneille. Analyysit osoittivat myös, että viruksilla oli taipumus assosioitua positiivisesti yhdessä tartunnan saaneissa isännissä. Kehitettyjen indeksien ja testien avulla voidaan analysoida, kuinka vahvoja ja yleisiä nämä assosiaatiot ovat eri patogeeniryhmien välillä, mikä auttaa ymmärtämään ja mallintamaan moni-isäntäisten patogeenien populaatiobiologiaa.

**Tulos**

Assosiaatio ja isännän valikoivuus usean isännän patogeeneissä

**Esimerkki 1.3118**

Kaikkien nisäkkäiden solut tunnistavat kaksisäikeisen RNA:n (dsRNA) vieraaksi materiaaliksi. Vastauksena ne vapauttavat interferoneja (IFN) ja aktivoivat ubiikkisesti ilmentyvän pseudokinaasi/endoribonukleaasi RNaasi L:n. RNaasi L toteuttaa säännellyn RNA:n hajoamisen ja pysäyttää globaalin translaation. Tässä kehitimme biosensorin 2',5'-oligoadenylaatille (2-5A), RNaasi L:n luonnolliselle aktivaattorille. Havaitsimme, että solut syntetisoivat akuutisti 2-5A:ta vasteena dsRNA:n aistimiseen, mikä käynnisti välittömästi RNaasi L:n suorittaman RNA:n pilkkomisen soluissa ja pysäytti isännän proteiinisynteesin. Kuitenkin tyypin I ja III IFN:t (IFN-β ja IFN-). Tietomme viittaavat siihen, että IFN:t välttyvät RNaasi L:n vaikutukselta translaatioon. Ehdotamme, että 2-5A/RNaasi L -reitti palvelee nopeaa ja tarkkaa basaalisen proteiinisynteesin tukahduttamista, jolloin synnynnäisen immuunijärjestelmän puolustusproteiinien etuoikeutettu tuotanto säilyy. RNaasi L on nisäkäsentsyymi, joka voi pysäyttää globaalin proteiinisynteesin interferonivasteen aikana. Solujen on tasapainotettava tarve tuottaa interferoneja (jotka ovat proteiineja) ja riski menettää koko solun laajuinen translaatio RNaasi L:n vuoksi. Tämä tasapaino voidaan yksinkertaisimmin saavuttaa, jos RNaasi L aktivoituu myöhään interferonivasteen aikana. Osoitamme kuitenkin kehittämällä RNaasi L -reitin biosensorin, että RNaasi L:n aktivoituminen päinvastoin edeltää interferonisynteesiä. Lisäksi interferonien translaatio kiertää RNaasi L:n vaikutuksen. Tietomme viittaavat siihen, että RNaasi L helpottaa proteiinisynteesin siirtymistä homeostaasista luontaisen immuunisignaalin erityistarpeisiin. . CC-BY 4.0 International -lisenssi on saatavissa osoitteessa Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/kirjoittaja. Se . https://doi.org/10.1101/476341 doi: bioRxiv preprint 2-5A-järjestelmä on myös nisäkkäiden genomien endogeenisten dsRNA:iden valvontareitti. Solut, joilla on adenosiinideaminaasi 1:n (ADAR1) puutos, keräävät itse dsRNA:ta, joka edistää 2-5A:n ohjaamaa apoptoosia 8. 2-5A-synteesi pienten endogeenisten dsRNA-määrien läsnä ollessa ei aiheuta solukuolemaa, vaan toimii adheesion, proliferaation, migraation ja eturauhassyövän metastaasin suppressorina 17,18 . Lisäksi 2-5A-järjestelmän aktivointi estää myös maidon erityksen . CC-BY 4.0 Kansainvälinen lisenssi on annettu käyttöön osoitteessa

**Tulos**

Reaaliaikainen 2-5A-kinetiikka viittaa siihen, että interferonit β ja  välttävät RNaasi L:n aiheuttaman globaalin translaatiopysäytyksen.

**Esimerkki 1.3119**

Aquaporiinit ovat pieniä kanavaproteiineja, jotka helpottavat veden ja pienten neutraalien molekyylien diffuusiota biologisten kalvojen läpi. Eläimiin verrattuna kasvien genomit koodaavat lukuisia akvaporiineja, joilla on hyvin erilaisia subcellulaarisia lokalisaatiomalleja. Tarkemmin sanottuna plasmamembraanin intrinsic protein (PIP) -alaperheeseen kuuluvat kasviakvaporiinit kuvattiin ensin plasmamembraanissa (PM) asuviksi proteiineiksi, mutta viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että näiden proteiinien kulkeutuminen ja subcellulaarinen lokalisaatio ovat monimutkaisia ja erittäin säänneltyjä. Viime vuosina PIP-proteiinit ovat nousseet uusiksi malliproteiineiksi, joilla tutkitaan subcellulaarista lajittumista ja kalvon dynamiikkaa kasvisoluissa. Ainakin kaksi erilaista lajittelumotiivia (toinen sytosolista ja toinen kalvoon hautautunutta) tarvitaan ohjaamaan PIP:t PM:ään. Hetero-oligomerisaatio ja vuorovaikutus SNARE:iden (liukoisen N-etyylimaleimidille herkän tekijän proteiinikiinnitysproteiinireseptorit) kanssa vaikuttavat myös PIP:ien subcellulaariseen kulkeutumiseen. Näiden konstitutiivisten prosessien lisäksi sekä PIP:ien eteneminen eritysreitin läpi että niiden dynamiikka PM:ssä reagoivat muuttuviin ympäristöolosuhteisiin. Ensimmäiset kasveista löydetyt akvaporiinit luokiteltiin niiden subcellulaarisen lokalisoitumisen perusteella. NIP:t (nodulin26-like

**Tulos**

Kasvien plasmakalvojen akvaporiinien kulkeutuminen: Lajittelusignaalit: Useita säätelytasoja ja monimutkaisia lajittelusignaaleja

**Esimerkki 1.3120**

Uudet ja uudelleen ilmenevät taudinaiheuttajat ovat merkittävä uhka kansanterveydelle, kuten viime vuosien lukuisat taudinpurkaukset, kuten Ebola-viruksen puhkeaminen Länsi-Afrikassa vuosina 2013-2016, ovat osoittaneet. Koronavirukset ovat myös uhka ihmisille, kuten osoitti vuosina 2002/2003 vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) aiheuttama tartunta, joka aiheutti yli 8 000 ihmistartuntaa ja 10 prosentin kuolemantapauksen 37 maassa. Kymmenen vuotta myöhemmin Saudi-Arabian kuningaskunnassa ilmaantui uusi ihmisen koronavirus (Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus, MERS-CoV), joka aiheutti vakavan keuhkokuumeen. Joulukuuhun 2016 mennessä MERS-viruksen osuus on ollut yli 1800 tapausta ja 35 prosentin kuolleisuusaste. Eläinmallin löytäminen taudille on avainasemassa, jotta voidaan kehittää rokotteita tai viruslääkkeitä tällaisia uusia taudinaiheuttajia vastaan ja ymmärtää sen patogeneesiä. Tieto kotieläinten ja muiden eläinlajien mahdollisesta roolista taudinaiheuttajien leviämisessä on tärkeää taudin epidemiologian ymmärtämiseksi. MERS-CoV:n eläin-isäntälajista tiedetään vain vähän. Tässä asiakirjassa tarkastellaan kokeellisia tietoja MERS-CoV:n mahdollisista isännistä. Eri eläinmallien etuja ja rajoituksia arvioidaan suhteessa viruksen patogeneesiin ja tartuntatutkimuksiin. Lopuksi käsitellään mahdollisten uusien kohdelajien merkitystä.

**Tulos**

Eläinmallien ja potentiaalisten kohdelajien etsiminen uusille taudinaiheuttajille: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) koronaviruksesta saadut kokemukset.

**Esimerkki 1.3121**

Vaikka COVID-19:n nopeasti kasvava leviämissuuntaus Wuhanissa saatiin hallintaan helmikuun 2020 lopulla, taudinpurkaus aiheutti silti myöhemmin maailmanlaajuisen pandemian. Wuhanin COVID-19:n leviämisdynamiikan ja ennaltaehkäisevien lähestymistapojen vaikutusten ymmärtäminen on erittäin tärkeää viruksen maailmanlaajuisen leviämisen hillitsemiseksi. Useimmissa viimeaikaisissa tutkimuksissa on kuitenkin keskitytty varhaisiin taudinpurkauksiin ottamatta huomioon diagnostiikkakyvyn parantumista ja ennaltaehkäisevien toimenpiteiden vaikutuksia yhdessä, joten arvioidut tulokset saattavat heijastaa vain tosiasioita tiettynä ajanjaksona. Rakensimme stokastisen susceptible-exposed-infected-quarantined-recovered (SEIQR) -mallin, joka sisältää latentteja jaksoja eri ennaltaehkäisytoimenpiteiden ja dokumentoitujen tartuntojen osuuksien mukaisesti, luonnehtimaan Wuhanin COVID-19-tiedonsiirtoa taudinpurkauksen eri vaiheissa. Epidemiologiset parametrit arvioitiin käyttämällä hiukkassuodatusmenetelmää. Mallimme toisti onnistuneesti Wuhanin paikallisen epidemian dynamiikan, jossa oli kaksi huippua erikseen 4. helmikuuta ja 12. helmikuuta. Ennaltaehkäisytoimenpiteet määrittivät ensimmäisen piikin saavuttamisajankohdan ja aiheuttivat 87 prosentin pudotuksen R t:ssä 3,09:stä (95 % CI, 2,10-3,63) 0,41:ään (95 % CI, 0,18-0,66). Parantuneet diagnostiset valmiudet synnyttivät toisen huipun ja lisäsivät dokumentoitujen infektioiden määrää. Dokumentoitujen tartuntojen osuus muuttui 23 prosentista (95 % CI, 20-26 %) 37 prosenttiin (95 % CI, 33-41 %), kun havaintosarjat julkaistiin 26. tammikuuta jälkeen, ja myöhemmin jopa 73 prosenttiin (95 % CI, 64-80 %), kun diagnostisia kriteerejä parannettiin.

**Tulos**

Diagnoosivalmiuksien ja ennaltaehkäisytoimenpiteiden vaikutukset COVID-19:n leviämisdynamiikkaan Wuhanissa.

**Esimerkki 1.3122**

Suurin osa uusista tartunnoista johtuu virusten siirtymisestä isäntälajista toiseen. On kuitenkin epäselvää, onko joillakin virusperheillä suurempi taipumus siirtyä isäntälajista toiseen kuin toisilla. Jos sukua olevilla viruksilla on evoluutiohistoriaa, jossa ne ovat eronneet isäntänsä kanssa, viruksen ja isännän fylogeneettisten puiden topologisten yhtäläisyyksien pitäisi näkyä, kun taas isännän vaihtaminen tuottaa epäjohdonmukaisia puun topologioita. Analysoimalla 19 virusperheen ja niiden eukaryoottisten isäntien yhteisfylogeneettisiä prosesseja tarjoamme kvantitatiivisen ja vertailevan arvion viruksen ja isännän välisen yhteiseron suhteellisesta esiintymistiheydestä verrattuna virusperheiden väliseen lajien väliseen siirtymiseen. Analyysimme paljastaa, että lajien välinen siirtyminen on lähes yleinen piirre tässä analysoiduissa viruksissa, kun taas virus-isäntäkokoonpanon eroavaisuutta esiintyy harvemmin ja aina vain osajoukossa viruksia. Huolimatta yleisestä topologisesta epäjohdonmukaisuudesta viruksen ja isännän fylogenian välillä, Hepadnaviridae-, Polyomaviridae-, Poxviridae-, Papillomaviridae- ja Adenoviridae-heimoissa, joilla kaikilla on kaksijuosteinen DNA-genomi, esiintyi useammin yhteispiirteiden eroavaisuutta kuin muissa tutkituissa virusperheissä. Toisessa ääripäässä kaikkien tässä tutkittujen RNA-virusten, erityisesti Rhabdoviridae- ja Picornaviridae-heimojen, virus- ja isäntäpuut osoittivat suurta topologista epäjohdonmukaisuutta, mikä viittaa usein tapahtuvaan isännän vaihtoon. Kaiken kaikkiaan osoitamme, että lajien välisellä siirtymisellä on suuri merkitys virusten evoluutiossa, sillä kaikki tässä tutkitut virusperheet voivat vaihtaa isäntälajia, ja että näytteenoton lisääminen paljastaa todennäköisesti lisää tapauksia, joissa isäntälajia vaihdetaan.

**Tulos**

Vertaileva analyysi arvioi virussukujen sisällä esiintyvän yhteishajonnan ja lajien välisen siirtymisen suhteellisia frekvenssejä.

**Esimerkki 1.3123**

Ilmanpuhdistustekniikoita on sovellettu maailmanlaajuisesti sisäilman laadun parantamiseksi. Näiden tekniikoiden tehokkuus vaihtelee suuresti, ja epäpuhtauksien poistotehokkuus määritetään yleensä valvotuissa laboratorioympäristöissä, mikä ei välttämättä toteudu käytännössä. Jotkin ilmanpuhdistimet ovat suurelta osin tehottomia, ja jotkin tuottavat haitallisia sivutuotteita. Yhteenvedon tekemiseksi siitä, mitä tiedetään puhaltimilla toimivien ilmanpuhdistustekniikoiden tehokkuudesta, monialainen asiantuntijaryhmä, johon kuului Euroopasta, Pohjois-Amerikasta ja Aasiasta kotoisin olevia asiantuntijoita, joilla on asiantuntemusta ilmanpuhdistuksesta, aerosolitutkimuksesta, lääketieteestä, kemiasta ja ilmanvaihdosta, teki tieteellisen kirjallisuuden katsauksen, jonka avulla pyrittiin kartoittamaan uusinta tieteellistä kirjallisuutta. Terveysvaikutuksia ei tutkittu. Suurista kirjallisuustietokannoista löydettiin yli 26 000 artikkelia. Kaksi ensimmäistä kirjoittajaa valitsi 400 relevanttia artikkelia otsikoiden ja tiivistelmien perusteella, ja kaksi ensimmäistä kirjoittajaa supisti artikkelien määrän 160:een kokotekstien perusteella. Paneeli kävi nämä artikkelit läpi ennalta määriteltyjen sisäänottokriteerien perusteella ensimmäisessä kokouksessaan. Paneeli teki myös lisäyksiä. Näistä 133 artikkelia valittiin lopulta yksityiskohtaiseen tarkasteluun. Kaksi paneelin jäsentä arvioi jokaisen artikkelin itsenäisesti, minkä jälkeen koko paneeli arvioi sen konsensuskokouksessa. Tämän prosessin aikana 59 artikkelia katsottiin ratkaiseviksi, ja niiden tuloksia käytettiin lopulliseen raportointiin paneelin toisessa kokouksessa. Johtopäätökset ovat seuraavat: (1) Mikään tarkastelluista tekniikoista ei pystynyt tehokkaasti poistamaan kaikkia sisäilman epäpuhtauksia, ja monien todettiin tuottavan ei-toivottuja sivutuotteita käytön aikana. (2) Hiukkassuodatus ja kaasumaisten epäpuhtauksien sorptio kuuluivat tehokkaimpiin ilmanpuhdistustekniikoihin, mutta pitkän aikavälin suorituskyvystä ja asianmukaisesta huollosta ei ole riittävästi tietoa. (3) Olemassa olevista tiedoista on vaikea poimia tietoja, kuten puhtaan ilman toimitusnopeus (Clean Air Delivery Rate, CADR), joka on yhteinen vertailukohta eri ilmanpuhdistustekniikoiden suorituskyvyn vertailussa. (4) Sopivien sisäilman puhdistuslaitteiden vertailemiseksi ja valitsemiseksi tarvitaan merkintäjärjestelmä, jossa otetaan huomioon sellaiset ominaisuudet kuin CADR, energiankulutus, tilavuus, haitalliset sivutuotteet ja käyttöikä Atmospheric Environment 45 (2011) 4329e4343. Tätä varten olisi rakennettava ja tutkittava vakiotestaushuone ja -olosuhteet. (5) Vaikka on näyttöä siitä, että jotkin ilmanpuhdistustekniikat parantavat sisäilman laatua, tarvitaan lisätutkimuksia, ennen kuin mitään niistä voidaan varmuudella suositella käytettäväksi sisäympäristöissä.

**Tulos**

Voivatko yleisesti käytetyt puhaltimilla toimivat ilmanpuhdistustekniikat parantaa sisäilman laatua? Kirjallisuuskatsaus

**Esimerkki 1.3124**

Johdanto: Huolimatta kiinalaisen lääketieteen ja biolääketieteen yhdentymisestä kliiniseen käytäntöön maailmanlaajuisesti, kattava kliinisen käytännön ohjeiden kehittämisprosessi on toistaiseksi puuttunut. Voimassa oleva menetelmä, jolla voidaan käyttää järkevästi ennusteita yrttien ja lääkkeiden välisestä vuorovaikutuksesta, on suurin haaste ohjeiden kehittämisprosessissa. Menetelmät: Tässä artikkelissa esitetään yhteenveto kehittämisprosessista tarkastelemalla CPG-ohjeiden kehittäjien keskeistä kirjallisuutta. Siinä keskitytään tärkeimpiin menetelmiin ja haasteisiin, jotka liittyvät CPG-ohjeiden integrointiin käyttämällä tekstinlouhintaa ja bioinformatiikkaa tehokkaana apuna CPG-ohjeiden kehittämisessä. Tulokset: Tunnistettu ohjeiden kehittämisprosessi yhdessä uusien lähestymistapojen kanssa sisältää näyttöön perustuvia menetelmiä ja tarjoaa parempia päätöksiä analysoimalla epävarmoja yrttien ja lääkkeiden välisiä vuorovaikutuksia. Päätelmät: Tässä uudessa prosessissa käytettiin kolmea perusvaihetta (valmistelu, kehittäminen ja viimeistely) ja seitsemää vaihetta, jotka tarjoavat joukon metodologisia periaatteita CPG:n kehittämiseen, jossa kiinalainen lääketiede ja biolääketiede yhdistyvät.

**Tulos**

Kiinalaisen lääketieteen ja biolääketieteen yhdistämistä koskevien kliinisten käytäntöjen ohjeiden kehittäminen: Uusi prosessi $

**Esimerkki 1.3125**

Ihminen on jo pitkään käyttäytynyt kollektiivisesti kokoontumalla väkijoukkoihin. Kristittyjen pyhiinvaellus Pyhään maahan on kirjattu jo 4. vuosisadalta lähtien, kun taas islamin suuri pyhiinvaellusmatka, Hajj, on ollut olemassa jo neljätoista vuosisataa, ja Hajjin matkakertomuksille omistettua kirjallisuutta on kirjattu yli kymmenen vuosisataa. Jalkapalloa pelataan maailmanlaajuisesti yli 1,5 miljoonassa joukkueessa ja 300 000 seurassa. Suurin osa pelaa kuitenkin virallisesti järjestäytyneen toiminnan ulkopuolella: yli 4 prosenttia maailman väestöstä pelaa jalkapalloa, mukaan lukien 270 miljoonaa amatööripelaajaa. Kokoontuminen tiettyihin tapahtumiin on ainutlaatuista inhimillistä käyttäytymistä, vaikka väkijoukkoja alettiinkin tutkia virallisesti vasta 1900-luvun puolivälissä. Nykyään joukkokokoontumislääketieteessä keskitytään kansanterveydellisiin haasteisiin, jotka liittyvät tapahtumiin, joihin osallistuu riittävän suuri määrä ihmisiä tietyssä paikassa tietyn ajanjakson ajan ja jotka todennäköisesti rasittavat sekä yhteisön, valtion tai kansakunnan joukkokokoontumisen suunnittelua että siihen reagoimista. Kaikki meistä voivat muistaa osallistuneensa joukkokokoukseen, olipa kyse sitten suosikkirockyhtyeen esiintymisestä tai uskonnollisesta pyhiinvaelluksesta. Tapahtuma itsessään on varmasti mukaansa tempaava ja mullistava, ja käyttäytymismallien ja toimintatapojen yhteisymmärrys voi olla valtavan rikastuttavaa, kohottavaa ja musertavaa, mutta myös vaarallista ja riskialtista. Tässä katsauksessa pyritään tekemään vastakkainasetteluja ja vertailuja urheilutapahtumien ja uskonnollisten kokoontumisten välille keskittyen pääasiassa Hajjiin, joka on nykyään yksi suurimmista joukkokokoontumisista. Huomaamme, että niissä on sekä voimakkaita yhtäläisyyksiä että jyrkkiä eroja. Kumpikin jättää perinnön, joka voi antaa tietoa toiselle, ja kun teemme havaintojamme, liitymme teihin ja muiden tutkijoiden legiooniin, jotka ovat edelleen kiehtovia ja innostuneita joukkokokouksista, jotka ovat nykyihmisyyden rakastetuimpia ja kiitollisimpia tapahtumia.

**Tulos**

Hullusta väkijoukosta joukkokokoontumisiin - uskonto, urheilu, kulttuuri ja kansanterveys

**Esimerkki 1.3126**

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. braz j infect dis 2 0 1 8;2 2(5):402-411 Pediatrinen tehohoitoyksikkö Vaikea akuutti hengitystieinfektio (SARI) Child a b s t r a c t Objectives: Virusten rinnakkaislöydösten merkitys vaikeaa akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla lapsilla ei ole selvä. Kuvasimme virustunnistusprofiilia ja sen yhteyttä kliinisiin ominaisuuksiin lapsilla, jotka otettiin lasten teho-osastolle (PICU) vuoden 2009 influenssa A(H1N1)-pandemian aikana. Menetelmä: Pitkittäinen retrospektiivinen havainnointitutkimus, johon osallistui 0-18-vuotiaita potilaita, jotka otettiin vastaan 11:lle Rio de Janeiron PICU:lle H1N1-infektiota epäilevällä potilaalla kesäkuusta marraskuuhun 2009. Analysoitiin Fiocruz/RJ:n laboratorioon lähetettyjen hengitysnäytteiden tulokset ja erityisistä lomakkeista poimitut kliiniset tiedot. Tulokset: 71 näytteestä 38 prosenttia osoittautui H1N1-viruksen suhteen positiiviseksi. Muiden virusten osalta testatuista 63 näytteestä 58 oli positiivisia: influenssa H1N1 (43,1 % positiivisista näytteistä), rinovirus/enterovirus (41,4 %), hengitysteiden syncytialvirus (12,1 %), ihmisen metapneumovirus (12,1 %), adenovirus (6,9 %) ja bocavirus (3,5 %). Virusten yhteistunnistusta esiintyi 22,4 prosentissa tapauksista. H1N1-positiivisilla potilailla oli korkeampi mediaani-ikä, heillä oli useammin kuumetta, yskää ja takypneaa ja heidän leukometriansa oli heikentynyt verrattuna H1N1-negatiivisiin potilaisiin. Vaikeusasteissa (orgaanisten toimintahäiriöiden määrä, mekaanisen ventilaation tai amiinien käyttö, sairaalassa tai teho-osastollaoloaika tai kuolema) ei ollut eroa. Verrattaessa ryhmiä, joissa oli vain yksi virustunniste, ja ryhmiä, joissa oli vain yksi virustunniste, ei havaittu eroa minkään kliinisen muuttujan suhteen. ei ole vielä täysin selvitetty.

**Tulos**

The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES Virusten havaitsemisprofiili lapsilla, joilla on vakava akuutti hengitystieinfektio.

**Esimerkki 1.3127**

Monet ihmisen tautien kannalta merkitykselliset taudinaiheuttajat eivät tartu muihin eläinlajeihin. Siksi niiden isäntinä tutkitaan eläinmalleja, joissa on ihmisen kudoksia tai jotka sisältävät ihmisen kudoksia. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisista edistysaskelista, joiden avulla on saatu käyttöön hiiriä, joilla on ihmisen immuunijärjestelmän komponentteja, jotka on muodostettu in vivo hematopoieettisista esisoluista. Tällaisia hiiriä voidaan käyttää sellaisten ihmisen patogeenien tutkimiseen, jotka lisääntyvät leukosyyteissä. Näiden taudinaiheuttajien replikaation tutkimisen lisäksi voidaan myös analysoida ihmisen immuunijärjestelmän rekonstruoituja komponentteja immuunivasteiden käynnistämiseksi ja näiden infektioiden torjumiseksi. Lisäksi näiden ihmisten tartuntatautien uusien eläinmallien pitäisi jäljitellä tarkemmin ihmisen immuunijärjestelmän reaktiivisuutta rokotekandidaatteihin ja erityisesti niiden sisältämiin adjuvantteihin.

**Tulos**

Hiiret, joilla on ihmisen immuunijärjestelmän osia, in vivo -malleina ihmisen patogeenien aiheuttamien infektioiden varalta.

**Esimerkki 1.3128**

Virukset ovat mukauttaneet monenlaisia ainutlaatuisia mekanismeja muuntaakseen solun translaatiokoneistoa varmistaakseen viruksen translaation solun proteiinisynteesin kustannuksella. Monet näistä edistävät virusspesifistä translaatiota käyttämällä viruksen mRNA:ssa olevia molekyylitunnisteita, kuten sisäisiä ribosomin sisääntulokohtia (IRES) ja genomiin sidottuja virusproteiineja (VPg), jotka sitovat translaatiokoneiston komponentteja epätavallisilla tavoilla ja edistävät RNA:n sirkularisaatiota. Tässä katsauksessa kuvataan viimeaikaisia edistysaskeleita joidenkin mekanismien ymmärtämisessä, joilla eläinvirusten mRNA:t saavat etulyöntiaseman solutranskripteihin nähden, mukaan lukien uudet rakenteelliset ja biokemialliset näkemykset IRES:ien toiminnasta ja uudet proteiinit, jotka toimivat vaihtoehtoisena met-tRNA:n i met-kantajana translaation käynnistymisessä. Eläin- ja kasvivirusten mekanismeja, jotka edistävät viruksen mRNA:iden translaatiota, verrataan toisiinsa.

**Tulos**

Eläinvirusten järjestelmät käännösdominanttia varten

**Esimerkki 1.3129**

Anguilla anguilla -ankeriaan munuaisista on luotu ja karakterisoitu uusi solulinja. Tätä solulinjaa, jota kutsutaan nimellä EK (ankeriaan munuainen), on ylläpidetty Leibovitzin L-15:ssä, jota on täydennetty 10 %:lla naudan sikiöseerumilla yli 24 kuukauden ajan, ja sitä on viljelty yli 60 kertaa. Tämä solulinja koostuu pääasiassa fibroblastien kaltaisista soluista, ja se voi kasvaa 15-37 °C:n lämpötilassa, kun optimilämpötila on 26 °C. Tämän solulinjan alkuperä vahvistettiin polymeraasiketjureaktion (PCR) monistuksella ja 18s-rekombinanttisen (r)RNA:n sekvensoinnilla. EK-solujen kromosomianalyysi 58. läpikäyntikerralla paljasti ananeuploidisen karyotyypin. EK-solut transfektoitiin onnistuneesti Pegfp-N1-plasmidilla, mikä viittaa sen mahdollisuuksiin geneettisissä tutkimuksissa. Herkkyystesti osoitti EK-soluissa merkittävän sytopaattisen vaikutuksen (CPE) Rana grylio -virukselle, ja viruksen replikaatio osoitettiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR-määrityksellä (qRT-PCR). Poly(I:C)-stimulaation jälkeen immuniteettiin liittyvien molekyylien, kuten interferonin säätelytekijä-3:n (irf3), interferonin säätelytekijä-7:n (irf7) ja sytokromi P450:n (CYP450), ilmentyminen oli EK-soluissa merkittävästi säännelty, kun taas transformoivan kasvutekijän (TGF-β) ilmentyminen oli vähentynyt. Nämä tulokset viittasivat EK-solulinjan mahdollisuuksiin geenitekniikan, virusten tunnistamisen ja ympäristötoksikologian mallina.

**Tulos**

Eurooppalaisen ankeriaan Anguilla anguillan munuaisista peräisin olevan uuden solulinjan kehittäminen ja karakterisointi

**Esimerkki 1.3130**

Taustaa Länsi-Afrikassa meneillään oleva Ebola-virustautiepidemia on häirinnyt koko terveydenhuoltojärjestelmää tartuntamaiden alueella. Ebola-virustaudin ja malarian oireiden päällekkäisyyden vuoksi malarian hoito on erityisen herkkä nykyisen Ebola-virustautiepidemian epäsuorille vaikutuksille. Siksi kuvaamme malariatapausten hoitoa Ebola-virustautiepidemian yhteydessä ja dokumentoimme Ebolavirusepidemian vaikutukset malariatapausten hoitoon. Menetelmät Teimme poikkileikkaustutkimuksen Guinean julkisissa terveydenhuoltolaitoksissa joulukuussa 2014. Valitsimme neljä lääniä, joissa Ebola-virustauti on esiintynyt eniten, ja valitsimme satunnaisesti neljä lääniä, joissa ei ollut raportoitu yhtään tautitapausta. Näytteeksi otettiin 60 terveydenhuollon laitosta Ebolan saastuttamissa ja 60 Ebolan saastuttamissa prefektuurissa. Tutkimusryhmät poimivat malariatapausten hoitoa kuvaavia indikaattoreita vuosien 2013 ja 2014 tammi-marraskuun rekistereistä ja haastattelivat terveydenhuollon työntekijöitä. Vuosina 2011-2014 ilmoitettujen epäiltyjen malariatapausten valtakunnalliset viikoittaiset seurantatiedot analysoitiin itsenäisesti. Vuoden 2014 malariaindikaattoreita koskevia tietoja verrattiin edellisiin vuosiin. 17 684) malarialääkkeitä tutkituissa terveyskeskuksissa. Ebolan tartunnan saaneissa prefektuurissa 73 haastatelluista 98:sta yhteisön terveydenhuollon työntekijästä oli toiminnassa (74 %, 95 % CI 65-83) ja 35 73:sta hoiti aktiivisesti malariatapauksia (48 %, 36-60) verrattuna 106:een 112:sta (95 %, 89-98) ja 102:een 106:sta (96 %, 91-99) vastaavasti ebolan tartunnasta vapaassa prefektuurissa. Koko maassa Ebola-virustautiepidemian arvioitiin aiheuttaneen 74 000 (71 000-77 000) vähemmän malariatapauksia terveydenhuoltolaitoksissa vuonna 2014. Tulkinta Ebola-virustautiepidemian aiheuttama malarian hoidon väheneminen uhkaa malarian valvontaa Guineassa. Hoitamattomat ja epäasianmukaisesti hoidetut malariatapaukset johtavat ylimääräiseen malariakuolleisuuteen ja kuumeiden lisääntymiseen yhteisössä, mikä vaikeuttaa Ebola-virustautiin vastaamista.

**Tulos**

Ebola-virustautiepidemian vaikutus malariatapausten hoitoon Guineassa vuonna 2014: poikkileikkaustutkimus terveydenhuoltolaitoksissa.

**Esimerkki 1.3131**

Juomavesi käsitellään suolistovirusten osalta useilla desinfiointitekniikoilla, kuten kemiallisilla hapettimilla, säteilytyksellä ja lämmöllä, mutta desinfioinnin aikana tapahtuvan inaktivoinnin mekanismit ovat edelleen vaikeasti selvitettävissä. Koska monet merkittävät veden välityksellä leviävät viruskannat eivät ole tällä hetkellä helposti viljeltävissä in vitro (esim. norovirus, hepatiitti A), näiden virusten alttius desinfioinnille on suurelta osin tuntematon. Virusten inaktivointiin liittyvien mekanismien syvällinen ymmärtäminen auttaisi ennustamaan, miten herkkiä viljelemättömät viruskannat ovat desinfioinnille, ja edistäisi parempien desinfiointimenetelmien kehittämistä. Viimeaikaiset teknologiset edistysaskeleet virologian tutkimuksessa ovat antaneet runsaasti tietoa suolistovirusten koostumuksesta, rakenteesta ja biologisista toiminnoista. Tämä tieto mahdollistaa virusten inaktivoinnin fysikaalis-kemiallisen kuvauksen ja siten virusten desinfioinnin ymmärtämisen kaikkein perustavanlaatuisimmalle mekanistiselle tasolle.

**Tulos**

Virusten desinfiointimekanismit: viruksen koostumuksen, rakenteen ja toiminnan merkitys.

**Esimerkki 1.3132**

On hyvin tiedossa, että iän lisääntyminen liittyy immuunijärjestelmän heikentyneeseen kykyyn välittää tehokkaita immuunivasteet rokotuksille ja tunkeutuville taudinaiheuttajille. Ihmisillä tehtävien kokeiden luontaisten rajoitusten vuoksi suuri osa siitä, mitä olemme oppineet, perustuu ikääntymisen kokeellisten hiirimallien hyödyllisyyteen. Viimeaikaiset hiirillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet mekanismeja, jotka ovat vastuussa ikään liittyvästä CD4+- ja CD8+-solujen toiminnan heikkenemisestä. Tässä katsauksessa kuvataan keskeisiä havaintoja ikään liittyvistä T-solujen toiminnan puutteista ja käsitellään näiden puutteiden vaikutusta rokotteiden tehoon ja immuniteettiin.

**Tulos**

T-solujen immunosenessenssi: ikääntymisen hiirimalleista saatuja kokemuksia

**Esimerkki 1.3133**

Yliopistoympäristössä on suuri tartuntatautien, erityisesti vuoden 2009 H1N1-influenssapandemian, leviämisriski, koska se on nuorten joukkotapaamispaikka. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan kiinalaisten yliopisto-opiskelijoiden stressioireiden ennustetekijöitä vuoden 2009 H1N1-influenssapandemian aikana. Aineisto/menetelmät: Käytimme PTSD (posttraumaattinen stressihäiriö) Checklist-Civilian Version (PCL-C) -kyselylomaketta (PTSD Checklist-Civilian Version) arvioidaksemme stressioireita kiinalaisten yliopisto-opiskelijoiden keskuudessa Heilongjiangista (n=455), Pekingistä (n=106), Shanghaista (n=419) ja Sichuanista (n=102). Sen jälkeen analysoimme stressioireiden ennustetekijöitä.

**Tulos**

Posttraumaattisen stressin oireiden ennustavat tekijät kiinalaisilla yliopisto-opiskelijoilla vuoden 2009 H1N1-influenssapandemian aikana.

**Esimerkki 1.3134**

Tässä asiakirjassa tarkastellaan mikrobiologian teknistä kehitystä, joka johti uusien tartunnanaiheuttajien löytämiseen, ja näiden löydösten vaikutusta syy-yhteyden osoittamiseen. Bakteriologian alalla näihin edistysaskeliin kuuluivat valomikroskooppi, bakteerivärjäykset, bakteeriviljelmät ja kloonien eristämiseen käytetyt menetelmät. Virologian alalla niihin kuuluivat suodattimien käyttö virusten erottamiseksi bakteereista, elektronimikroskooppi, koe-eläinten käyttö, alkiomunien käyttö, kudosviljelmät taudinaiheuttajan tunnistamiseksi tai kasvattamiseksi sekä viimeaikainen molekyylitekniikoiden kehittäminen antigeenin havaitsemiseksi kudoksissa. Immunologiassa ne perustuivat vasta-aineiden ja immuunivasteen löytämiseen. Tämä artikkeli on omistettu edesmenneelle Arthur J. Viseltearille, lääketieteen ja kansanterveyden historian apulaisprofessorille. Hän oli rakas ystävä ja kollega ja usein lounastoveri epidemiologian ja kansanterveyden laboratorion kolmannessa kerroksessa. Siellä hänen nokkeluutensa ja viisautensa elävöittivät keskusteluamme lähes päivittäin. Hänen luentonsa ja kirjoituksensa kansanterveyden historiasta sekä hänen henkilökohtainen kannustuksensa pyrkimyksilleni innoittivat minua vaatimattomissa kirjoituksissani tietyistä tämän aiheen näkökohdista. On kunnia saada tilaisuus ilmaista omistautumiseni ja kiitollisuuteni hänelle tässä Yale Joumal ofBiology and Medicine -lehden muistonumerossa.

**Tulos**

Syy-yhteys ja sairaus: Teknologian vaikutus syy-seuraussuhteen postulaatteihin\*.

**Esimerkki 1.3135**

Taustaa: Ihmisen sytomegalovirus (HCMV) on virus, joka voi muuttaa solujen geeniekspressiota useiden mekanismien avulla. Tavoite: DNA-mikrosarjojen avulla voisimme seurata patogeenien vaikutuksia isäntäsolun geeniekspressio-ohjelmiin hyvin syvällisesti ja laajasti. Menetelmät: Ihmisen endoteelin kaltaisten ECV304-solujen mRNA-ekspressiotasojen muutoksia ihmisen sytomegaloviruksen AD169-kannan aiheuttaman infektion jälkeen analysoitiin mikrosirujärjestelmällä, joka sisälsi 21073 60 merin oligonukleotidikoetinta, jotka edustavat 18716 ihmisen geeniä tai transkriptiä. Tulokset: cDNA-mikrosirujen tulokset osoittivat, että oli 559 eri tavoin ilmentyvää geeniä, jotka koostuivat 471:stä ylössäätyneestä geenistä ja 88:sta alas säätyneestä geenistä. Reaaliaikainen qPCR suoritettiin kuuden valitun geenin (RPS24, MGC8721, SLC27A3, MST4, TRAF2 ja LRRC28) ilmentymisen validoimiseksi, ja niiden tulokset olivat yhdenmukaisia mikrosirujen tulosten kanssa. 237 biologisen prosessin joukossa 39 biologisen prosessin havaittiin liittyvän merkittävästi HCMV-infektioon. Signaalinsiirto on merkittävin biologinen prosessi, jonka p-arvo oli alhaisin (p=0,005) kaikista biologisista prosesseista, jotka liittyvät vasteeseen HCMV-infektioon. Päätelmät: Useilla näistä geenituotteista saattaa olla keskeinen rooli viruksen aiheuttamassa patogeneesissä. Nämä havainnot voivat auttaa selvittämään HCMV:n aiheuttamien sairauksien patogeenisiä mekanismeja.

**Tulos**

Ihmisen sytomegaloviruksella infektoitujen ECV304-endoteelin kaltaisten solujen erilaisten geenien globaali analyysi.

**Esimerkki 1.3136**

Hiljattain raportoitiin α 1 -antikymotrypsiinin (ACT), klusteriinin (CLU), α 1 -antitrypsiinin (AAT), haptoglobiinin β-ketjun (HAP) ja leusiinirikkaan glykoproteiinin (LRG) yleisestä lisääntyneestä ilmentymisestä epiteeliperäistä munasarjakarsinoomaa sairastavien potilaiden seerumissa. Tässä tutkimuksessa verrattiin seerumin akuutin vaiheen proteiinien (APP) ilmentymistä potilailla syöpävaiheen mukaan. Tulokset: Tutkittujen potilaiden seerumissa osoitettiin, että seerumin runsas APP:ien ilmaantuvuus oli eri tavoin muuttunut ja korreloi vaiheen kanssa. ACT:n, HAP:n ja AAT:n ilmentyminen näytti korreloivan positiivisesti syövän kolmen alkuvaiheen kanssa, mutta LRG:n ja CLU:n ilmentymisessä havaittiin käänteinen korrelaatio. Potilailla, joilla oli diagnosoitu syövän vaihe IV, seerumin APP:ien ilmentyminen ei vastannut muuttuneita etenemisvaiheen muutoksia. Tuloksemme korostavat seerumin APP:ien valikoivan suuren runsauden mahdollisen ennusteellisen merkityksen EOCa-potilailla.

**Tulos**

Akuutin vaiheen proteiinien erilainen, muuttunut ja korrelatiivinen ilmentyminen epiteeliperäistä munasarjakarsinoomaa sairastavien potilaiden seerumissa.

**Esimerkki 1.3137**

Mikrobiologian alalla eletään jännittäviä aikoja, koska pikatestit ovat yleistyneet. Taudinaiheuttajatestaus suoritettiin aiemmin perinteisillä laboratoriomenetelmillä, kuten bakteeri-, sieni- ja virusviljelyllä tai munasolujen ja loisten (O&P) tutkimuksella. Testauksen tulosten saaminen saattoi kestää kauan, joidenkin testien herkkyys oli puutteellinen, ja useimmat testit oli keskitetty laboratorioon. Patogeenien havaitsemismenetelmien uudemmat edistysaskeleet tuottavat nyt nopeita tuloksia, ja niiden herkkyys ja spesifisyys ovat parantuneet, ja monet testit ovat siirtymässä keskitetyistä laboratorioista potilaan luokse hoitopaikkatesteiksi. Tässä katsauksessa kirjoittajat päättivät korostaa Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) tällä hetkellä saatavilla olevia molekyylimäärityksiä, joilla voidaan tutkia erilaisia infektiosyndroomia, jotka ovat merkityksellisiä lapsiväestölle. Vaikka tällä alalla on tehty vain vähän tutkimuksia, nopeat tulokset voivat lyhentää aikaa optimaaliseen mikrobilääkehoitoon ja parantaa potilaiden hoitotuloksia. Ilmoitus tietojen julkistamisesta: E. McElvania on Luminex Corporationin konsultti. M.D. Gonzalezilla ei ole tietoja. AVAINSANAT Nopeat diagnostiset määritykset Ryhmä A -streptokokki Influenssa RSV Syndromaattiset multipleksipaneelit Ruoansulatuskanavan paneeli Hengitystiepaneeli Aivokalvontulehduspaneeli Meningiitti-enkefaliittipaneeli Perinteiseen nopeaan antigeenitestaukseen verrattuna uusissa ryhmä A -streptokokin, influenssan ja hengitystieoireyhtymäviruksen diagnostiikkaan tarkoitetuissa määrityksissä yhdistyvät nopea läpimenoaika sekä korkea herkkyys ja spesifisyys. Saatavilla on ollut yhä enemmän multipleksi-oireyhtymäpaneeleja, joilla testataan laaja valikoima patogeenejä, jotka liittyvät yhteen kliiniseen oireyhtymään. Aiemmin mikrobiologian laboratorioissa tehtyjä molekulaarisia tartuntatautitestejä kehitetään nyt helppokäyttöisiksi alustoiksi, jotka ovat saatavilla hoitopaikassa.

**Tulos**

Lasten nopean diagnostisen testauksen uudet kehityssuuntaukset

**Esimerkki 1.3138**

Keuhkokuume on vakava ongelma maailmanlaajuisesti. Osoitimme äskettäin, että keuhkojen synnynnäiset puolustusmekanismit ovat hyvin indusoituvia pneumokokkipneumoniaa vastaan. Jotta voitaisiin määrittää keuhkojen limakalvojen sisäisen immuniteetin stimuloinnin antaman suojan laajuus ja tunnistaa solut ja signaalireitit, jotka aktivoituvat tämän hoidon seurauksena, hiirille annettiin aerosolisoitua bakteerilysaattia, minkä jälkeen ne altistettiin tappaville annoksille bakteeri- ja sienipatogeeneja. Hiiret olivat hyvin suojattuja laajalta joukolta grampositiivisia, gramnegatiivisia ja luokan A bioterrorismin bakteeripatogeeneja sekä sienipatogeeniä Aspergillus fumigatus vastaan. Suojaukseen liittyi nopea taudinaiheuttajan tappaminen keuhkoissa, ja tämä vaikutus toistettiin in vitro hengitysteiden epiteelisolulinjan avulla. Keuhkokudoksen geeniekspressioanalyysi osoitti, että NF-kB-, tyypin I ja II IFN- ja sienilääkkeiden vastaiset Card9-Bcl10-Malt1-reitit aktivoituvat selvästi. Sytokiinit olivat voimakkaimmin indusoituneita geenejä, mutta tulehdussytokiinit TNF ja IL-6 eivät olleet välttämättömiä suojan kannalta. Keuhkojen ilmentämät antimikrobiset peptidit olivat myös voimakkaasti säänneltyjä. Kaiken kaikkiaan stimuloitu synnynnäinen resistenssi näyttää tapahtuvan aktivoimalla useita isännän puolustuksen signaalireittejä keuhkojen epiteelisoluissa, mikä aiheuttaa nopean patogeenien tappamisen ja antaa laajan suojan virulentteja bakteeri- ja sienipatogeeneja vastaan. Keuhkojen synnynnäisen antimikrobisen puolustuksen tehostamisella saattaa olla terapeuttista arvoa neutropeniaa tai heikentynyttä adaptiivista immuniteettia sairastavien potilaiden suojaamiseksi opportunistiselta keuhkokuumeelta ja immunokompetenttien henkilöiden puolustamiseksi bioterrorismin uhkaa tai epidemiallista hengitystieinfektiota vastaan.

**Tulos**

Keuhkoepiteelin stimuloitu sisäsyntyinen vastustuskyky suojaa hiiriä laajasti bakteereilta ja sieniltä.

**Esimerkki 1.3139**

Tällaisilla mutanteilla muunnetut solut eivät muuttuneet morfologisesti eivätkä ne osoittaneet suuresti estynyttä tymidiinin inkorporaatiota vasta-aineen 259 injektion jälkeen. 26 - Oletetaan, että vaikka viruksen onkogeenit toimivat ilman normaalia kontrollia, niiden toimintamekanismi on samankaltainen kuin sukulaisgeeneillä. Olemme tässä esittäneet todisteita tämän ajatuksen tueksi kasvutekijäreseptorin kaltaisten molekyylien ja niihin liittyvien onkogeenien osalta. On siis mahdollista, että nämä tiedot auttavat ymmärtämään, miten solujen geenit ovat vuorovaikutuksessa normaalin proliferaation kontrolloinnissa. Tuloksemme osoittavat, että jotkin reseptorin kaltaiset onkogeenit ovat riippuvaisia ras-proteiineista, kun taas jotkin sytoplasmiset onkogeenit eivät. On tietenkin olemassa lukuisia onkogeenejä, joita emme ole vielä testanneet ja jotka saattavat käyttäytyä eri tavalla kuin tässä kuvatut. Tämän rajoituksen huomioon ottaen ja nykyisten tietojemme perusteella ehdotamme, että reseptorimolekyylit, kuten kasvutekijäreseptorit, vastaanottavat solun pinnalla merkittävän luokan proliferatiivisia signaaleja, ja c-ras-proteiinit ovat välttämättömiä näiden signaalien siirtämisessä seriinikinaasiaktiivisuutta omaaville sytoplasman efektoreille; efektorit muokkaavat sen jälkeen kohdemolekyylejä, jotka osallistuvat suoraan proliferatiivisen syklin käynnistämiseen. Näin ollen jos sytoplasminen efektori mutatoituu siten, että se toimii ilman aktivaatiota, proliferaatio jatkuu c-ras-proteiineista riippumatta. Reseptorimolekyylit sitä vastoin vaatisivat aina c-ras-proteiinia proliferaation stimuloimiseksi. Vaikka tietomme ovat johdonmukaisia edellä esitetyn kaavan kanssa, ne eivät sulje pois monia muita mahdollisuuksia, joihin liittyy useita aineenvaihduntareittejä ja monimutkaisempia vuorovaikutuksia. Emme esimerkiksi ole raportoineet tuloksia ydinsyklisten onkogeenien kanssa, koska niiden on vaikea muuttaa NIH 3T3 -soluja. Ehdotettu järjestelmä on ensisijaisesti houkutteleva, koska se on samankaltainen kuin huolellisesti tutkittu signaalinsiirtomekanismi, johon liittyy syklinen AMP. Vaikka on epätodennäköistä, että syklinen AMP itsessään säätelisi proliferaatiota 27 , siihen osallistuvat G-säätelyproteiinit, joilla on entsymaattisia yhtäläisyyksiä c-ras-proteiinien kanssa. Nämä säätelyproteiinit ohjaavat signaalinsiirtoa solupinnan reseptoreista sytoplasman seriinikinaasivaikuttajamolekyyleihin säätelemällä adenyylisyklaasin aktiivisuutta28. Vaikka tässä tutkimuksessa on tutkittu vain yhtä näkökohtaa siitä, että kyseessä on todennäköisesti erittäin monimutkainen proliferaation säätelyjärjestelmä, se tarjoaa kuitenkin keinon vertailla toiminnallisesti erillisiä viruksen onkogeenejä. Vasta-aineen injektiota on käytetty muissa tutkimuksissa kuvaamaan, minkä tyyppiset molekyylit ovat vastuussa kasvainsolujen proliferaatiosta. Kuten mos- tai raj-geenien transformoimat NIH 3T3 -solut, monet kasvainsolut eivät osoita proliferaation estymistä, kun niihin ruiskutetaan anti-ras-vasta-ainetta. Tällä tavoin niiden proliferaatio eroaa tutkittujen normaalien solutyyppien proliferaatiosta, joista jokaisen injektoitu vasta-aine6 esti tehokkaasti.

**Tulos**

Virushiukkaset indusoivat Ia-antigeenin ilmentymistä astrosyyteissä.

**Esimerkki 1.3140**

Tausta ja tavoitteet. Hengitystieinfektioiden diagnostiikkaan liittyvä epävarmuus perusterveydenhuollossa johtaa antibioottien liialliseen määräämiseen ja antibioottiresistenssin kehittymiseen. Jos oireet ja merkit ennustaisivat hengitysteiden mikrobiologiaa, ne voisivat auttaa lääkäreitä kohdentamaan antibiootit bakteeri-infektioon. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään perusterveydenhuoltoon tulevien lasten oireiden ja oireiden sekä kurkunäytteistä otettujen mikrobien välisiä yhteyksiä. Menetelmät. Poikkileikkaustutkimus akuutin yskän ja RTI:n vuoksi hoitoon tulleista lapsista ≥3 kk - <16 v., osajoukon seuranta. Kliinisen esityksen ja lähtötilanteen mikrobien havaitsemisen välisiä yhteyksiä ja AUROC-tilastoja (Area under receiver operating curve) etsittiin. Mikrobien esiintyvyyttä verrattiin lähtötilanteen (oireinen) ja seurantakäyntien (oireeton) välillä. Tulokset. Lähtötilanteessa 1257/2113 (59,5 %) lapsella havaittiin ≥1 bakteeri ja 894/2127 (42 %) lapsella ≥1 virus. Kliininen esiintyminen ei ollut yhteydessä ≥1 bakteerin [AUROC 0,54 (95 % CI 0,52-0,56)] tai ≥1 viruksen [0,64 (95 % CI 0,61-0,66)] havaitsemiseen. Yksittäin vain hengitystie-synktiovirus (RSV) oli yhteydessä kliiniseen esitykseen ]. Esiintyvyys laski lähtötilanteen ja seurannan välillä; enemmän virusten (68 % vs. 26 %, P < 0,001) kuin bakteerien (56 % vs. 40 %, P = 0,01) kohdalla; suurimmat vähennykset havaittiin RSV:n, influenssa B:n ja Haemophilus influenzaen kohdalla. Päätelmät. Tulokset osoittavat, että kliinisen kuvan perusteella ei voida erottaa bakteerien tai virusten esiintymistä ylähengitysteissä. Yksittäisten mikrobien ja kokonaismikrobien esiintyvyys oli kuitenkin suurempi, kun lapset olivat huonovointisia kuin terveinä, mikä antaa jonkin verran näyttöä siitä, että ylähengitysteiden mikrobit voivat olla sairauden syy tai seuraus. Jos se on syy-yhteydessä, valikoivasta mikrobien testauksesta hoitopaikassa voisi olla hyötyä.

**Tulos**

Hengitystieinfektiota sairastavien lasten kurkunäytteet: yhteys kliiniseen oireiluun ja mahdolliset hoitopaikkatestauksen kohteet.

**Esimerkki 1.3141**

Huoli verenkierron turvallisuudesta ja riittävyydestä on johtanut parikymmentä vuotta kestäneeseen tutkimukseen niin sanotuista veren korvikkeista, joista yksi on muunnettuun hemoglobiiniin perustuvat hapenkuljettajat. Vaikka yhdellekään näistä materiaaleista ei ole vielä myönnetty käyttölupaa Pohjois-Amerikassa tai Euroopassa, tutkimustulokset ja kliiniset kokeet ovat lisänneet ymmärrystämme hapen kuljetuksesta ja sen säätelystä. Erityisesti joidenkin hemoglobiinipohjaisten hapenkuljettajien yhteydessä havaitun vasoaktiivisuuden perustan tutkiminen on johtanut siihen, että useat hemoglobiiniliuosten kolligatiiviset ominaisuudet, kuten hapen diffuusiokerroin, viskositeetti ja kolloidinen onkoottinen paine, ovat tärkeitä tehokkuuteen vaikuttavia tekijöitä.

**Tulos**

Mitä tapahtui veren korvikkeille? Qu'est il arrivé aux substituts du sang ?

**Esimerkki 1.3142**

Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) määritellään kahdenvälisen infiltraatin ja hypoksemian yhdistelmänä alkuvaiheen loukkauksen jälkeen. Vaikka hiljattain on ehdotettu uutta määritelmää (Berliinin määritelmä), ARDS:n eri muotoja on olemassa, ja niiden hoidossa voi olla eroja (hengityskoneen asetukset, makuuasennon käyttö, kortikosteroidit). ARDS voi johtua useista eri syistä, ja sen aiheuttavan syyn asianmukainen hoito on ratkaisevan tärkeää lopputuloksen parantamiseksi. Keuhkovaurion aiheuttavien mekanismien kuvaaminen on ensiarvoisen tärkeää, jotta voidaan optimoida sekä etiologinen että oireenmukainen hoito. Jos ARDS:lle ei ole ilmeistä syytä tai jos epäillään suoraa keuhkovauriota, bronkoalveolaarista huuhtelua (BAL) olisi harkittava voimakkaasti keuhkokuumeen aiheuttavien mikro-organismien tunnistamiseksi. Verinäytteet voivat myös auttaa mikro-organismien tunnistamisessa ja infektion biomarkkereiden arvioinnissa. Jos ARDS:lle ei löydy infektiosyytä tai muuta ilmeistä etiologiaa, toisen linjan tutkimuksiin olisi sisällyttävä immunologisten sairauksien merkkiaineita. Valituissa tapauksissa avoin keuhkobiopsia on edelleen hyödyllinen ARDS:n syyn tunnistamiseksi, kun kaikki muut tutkimukset eivät tuota tulosta. TT-kuvaus on perustavanlaatuinen, kun epäillään vatsaontelon sisäistä sepsistä ja joissakin tapauksissa keuhkokuumetta. Ultraäänitutkimus on tärkeä paitsi biventrikulaarisen toiminnan arvioinnissa myös pleuranesteen ja pneumothoraxin tunnistamisessa. ARDS:n määritelmä on edelleen kliininen, ja diagnostiikan päätavoitteena olisi oltava sen etiologian, erityisesti hoidettavan infektion, tunnistaminen.

**Tulos**

ARDS-potilaiden diagnostiikka

**Esimerkki 1.3143**

Virtsatieinfektioita aiheuttavat virtsatieinfektioita (UTI) aiheuttavat virtsatietulehduksia (UPEC) aiheuttavat virtsatietulehduksia ja kolonisoivat suolistoa tyypin 1 pili-pilojen avulla, joka on chaperone usher pathway (CUP) pilus. Toistuvista FimA-alayksiköistä koostuva pilussauva tarjoaa rakenteellisen telineen kärkihappoadhesiinin, FimH:n, esittämiselle. Ratkaisimme tyypin 1 pilussin sauvan 4,2 Å:n resoluution rakenteen kryoelektronimikroskopian avulla. Sauvan mekaaniset ominaisuudet määrittäviä vuorovaikutteisia pintoja muodostavat jäännökset säilytettiin fimA-sekvenssien globaaliin kohdistukseen perustuvalla valinnalla. Tunnistimme mutaatioita, jotka eivät muuttaneet pilus-tuotantoa in vitro mutta vähensivät sauvan purkautumiseen tarvittavaa voimaa. Näitä mutanttisia pilejä ilmentävät UPEC:t heikentyivät merkittävästi virtsarakon infektiossa ja suoliston kolonisaatiossa hiirissä. Tässä tutkimuksessa selvitetään tyypin 1 pilus-sauvojen molekyylijousen kaltaisen ominaisuuden aiemmin tuntematonta toiminnallista roolia isännän ja patogeenin välisissä vuorovaikutuksissa, ja sillä on merkittäviä vaikutuksia muihin pilus-välitteisiin sairauksiin.

**Tulos**

Tyypin 1 piluksen sauvarakenteen toiminnallinen rooli isännän ja patogeenin vuorovaikutuksen välittäjänä.

**Esimerkki 1.3144**

Keuhkojen akuutteihin ja kroonisiin tulehdusreaktioihin liittyy suuri määrä apoptoosia läpikäyviä immuuni- ja rakennesoluja, jotka fagosyyttien on otettava haltuunsa efferosytoosiksi kutsutussa prosessissa. Apoptoottisten solujen tunnistamista ja poistamista keuhkoista välittävät pääasiassa hengitystiemakrofagit, vaikka myös epäkypsät dendriittisolut ja muut kuin ammattimaiset fagosyytit, kuten epiteelisolut ja mesenkyymisolut, voivat hoitaa tätä tehtävää. Apoptoottisten solujen tehokas poistuminen hengitysteistä on olennaista tulehduksen onnistuneen poistumisen ja keuhkojen homeostaasin palauttamisen kannalta. Tämän prosessin häiriintyminen johtaa kertyvien apoptoottisten solujen sekundaariseen nekroosiin, nekroottisen solujätteen vapautumiseen ja sitä seuraavaan synnynnäisen immuunijärjestelmän hallitsemattomaan tulehdusaktivoitumiseen vapautuvien "vaurioihin liittyvien molekyylimallien" (damage associated molecular patterns, DAMPS) vuoksi. Immuunivasteen keston hallitsemiseksi ja autoimmuunireaktioiden estämiseksi fagosyytissä käynnistetään apoptoottisen solun ottamisen yhteydessä tulehdusta ehkäiseviä signaalikaskadeja, joita välittävät erilaiset reseptorit, jotka tunnistavat apoptoottisen solun ulkoisesti tuottamia tai erittämiä erityisiä fosfolipidejä tai proteiineja. Apoptoottisen solun tunnistavien reseptorien, kuten reseptorityrosiinikinaasien Tyro3, Axl ja MerTK (TAM), pitkäaikainen aktivoituminen voi kuitenkin viivästyttää tai estää tulehdusreaktioita myöhemmissä infektioissa. Tässä katsauksessa käsittelemme viimeaikaisia edistysaskeleita Tämä esitys liittyy aiheeseen Immunopathology of Lung Diseases -Drs.

**Tulos**

Hengitysteiden makrofagien rooli apoptoottisten solujen poistumisessa akuutin ja kroonisen keuhkotulehduksen jälkeen.

**Esimerkki 1.3145**

Bakteerien solunulkoisilla nukleaaseilla on tärkeä rooli virulenssissa, biofilmin muodostumisessa, solunulkoisen DNA:n hyödyntämisessä ravintoaineena ja neutrofiilien solunulkoisten DNA-ansojen hajottamisessa. M. tuberculosis -bakteerista peräisin olevista solunulkoisista nukleaaseista ei kuitenkaan ole tällä hetkellä saatavilla tietoja. Tässä tutkimuksessa olemme tunnistaneet ja karakterisoineet Rv0888:n, joka on M. tuberculosis -bakteerin solunulkoinen nukleaasi. Proteiinia yliekspressoitiin E. coli -bakteerissa, ja puhdistetun Rv0888-proteiinin havaittiin vaativan kaksiarvoisia kationeja aktiivisuuteen, ja sen optimaalinen lämpötila oli 41 °C ja pH 6,5. Lisätulokset osoittivat, että Rv0888-nukleaasiaktiivisuus voidaan estää neljällä kiinalaisen lääketieteen monomeerillä. Sekvenssianalyysin perusteella Rv0888-nukleaasilla ei ollut homologiaa minkään tunnetun solunulkoisen nukleaasin kanssa, mikä osoittaa, että Rv0888 on uusi nukleaasi. Paikkaohjatut mutageneesitutkimukset osoittivat, että H353-, D387- ja D438-jäännöksillä on katalyyttinen rooli Rv0888:ssa. In vivo -infektiotutkimukset vahvistivat, että Rv0888:a tarvitaan infektioon ja että se liittyy patogeenisyyteen, sillä rekombinanttisen Mycobacterium smegmatis (rMS) Rv0888NS/MS:n ja Rv0888S/MS:n pysyvyyskyky keuhkokudoksessa on huomattavasti suurempi kuin pMV262/MS:n, ja Rv0888NS/MS ja Rv0888S/MS pystyivät aiheuttamaan patologisia muutoksia hiirten keuhkoissa. Nämä tulokset osoittavat, että Rv0888:lla on merkitystä M. tuberculosis -bakteerin patogeenisuuden kannalta. Erilaiset bakteerit tuottavat solunulkoisia DNaaseja/nukleaaseja, jotka ovat tärkeitä virulenssille, biofilmin muodostumiselle, solunulkoisen DNA:n hyödyntämiselle ravintoaineena ja neutrofiilien solunulkoisten DNA-loukkujen (NET) hajottamiselle. Shewanellan, Serratia marcescensin ja Staphylococcus aureuksen tuottamat ekstrasellulaariset nukleaasit mahdollistavat sen, että nämä bakteerit voivat hajottaa solunulkoisen DNA:n sen peruskomponenteiksi: fosfaatiksi, hiileksi ja typeksi 1-3 . Seperin ja muiden hiljattain tekemässä tutkimuksessa osoitettiin, että villityyppinen Vibrio cholerae hajotti nopeasti NET:ien DNA-komponentin kahden solunulkoisen nukleaasin, Dns:n ja Xds:n, yhdistetyn toiminnan avulla 4 . S. aureuksessa solunulkoinen nukleaasi hajotti myös NET:iä laukaisten kaspaasi-3-välitteisen kuoleman immuunisoluissa 5 . Lisäksi Streptococcus agalactiae -bakteerin solunulkoinen nukleaasi A (Gbs0661) on välttämätön organismin täydelle virulenssille 6 ja se hyökkää NET:iä vastaan, jotka ovat osa isännän puolustusreaktiota, joka immobilisoi mikrobeja synnynnäisen immuniteetin koneiston myöhempää puhdistusta varten, mukaan luettuna makrofagien fagosytoosi. Bacillus subtilis 168 vapauttaa Mn 2+ -stimuloitua deoksiribonukleaasia (Nuc B) sporulaation aikana glukoosipuutteisessa väliaineessa, joka hajottaa rakenteellisesti tärkeitä nukleiinihappoja ja kontrolloi siten bakteerien biofilmien kehittymistä ja leviämistä 7,8 . Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis) on grampositiivinen bakteeri, joka aiheuttaa tuberkuloosia, joka on edelleen yksi maailman tappavimmista tartuntataudeista. Vuonna 2013 arviolta 9,0 miljoonaa ihmistä sairastui tuberkuloosiin ja 1,5 miljoonaa ihmistä kuoli tautiin, joista 360 000 oli HIV-positiivisia 9 . Alveolaariset makrofagit ja dendriittiset solut fagosytoivat M. tuberculosis -bakteerin sen jälkeen, kun se on hengitetty keuhkoihin. M. tuberculosis voi kuitenkin lisääntyä näissä immuunisoluissa, paeta lopulta fagosomista ja siirtyä imusolmukkeisiin levittämään infektiota 10-12 . Rv0888 on proteiini, joka kuuluu suureen endonukleaasi/eksonukleaasi/fosfataasi-perheeseen (Pfam-perhe PF03372) 13 , ja sillä on sfingomyelinaasiaktiivisuutta, jota on havaittu M. tuberculosis -viljelmien suodoksissa 14 . Tässä tutkimuksessa tunnistimme ja karakterisoimme Rv0888:n, ensimmäisen M. tuberculosis -bakteerista raportoidun solunulkoisen nukleaasin. Osoitamme, että tämä entsyymi on erittäin aktiivinen hajottamaan erityyppisiä nukleiinihappoja (kromosomaalista DNA:ta, kaksijuosteisia PCR-tuotteita, plasmidi-DNA:ta ja leivinhiiva-RNA:ta) käyttämällä kaksiarvoisia metallikationeja (Ca 2+ ja Mn 2+ ). Lisäksi Rv0888:n nukleaasiaktiivisuutta estävät neljä kiinalaisen lääketieteen monomeeria (Oleuropeiini, 6-gingeroli, korylifoliniini ja akteosidi). Lopuksi vahvistimme, että Rv0888:lla on merkitystä mykobakteerien patogeenisuuden kannalta.

**Tulos**

Mycobacterium tuberculosis OPEN -bakteerin uuden ekstrasellulaarisen nukleaasin Rv0888 karakterisointi.

**Esimerkki 1.3146**

Pikornavirukset muodostavat replikaatiokomplekseja yhdessä kalvojen kanssa rakenteissa, joita kutsutaan replikaatio-organelleiksi. Pikornavirusten replikaatiota koskevissa tutkimuksissa on havaittu, että ne tarvitsevat kolesterolia ja fosfatidyyliinositoli-4-fosfaattia (PI4P). Infektoituneissa soluissa tyypin III fosfatidylinositoli-4-kinaasit (PI4KIII) tuottavat suuria määriä PI4P:tä, joka sitten vaihdetaan kolesteroliksi replikaatio-organelleissa. Enterovirusten osalta replikaatio-organellit muodostuvat Golgin kalvoille prosessissa, jossa käytetään PI4KIIIb:tä. Muiden pikornavirusten, esimerkiksi sydänvirusten, uskotaan aloittavan replikaation endoplasmisessa retikulumissa ja kumoavan PI4KIIIa:n PI4P:n tuottamiseksi. Tässä tutkimme PI4KIII:n roolia suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) replikaatiossa. Tuloksemme osoittivat, että toisin kuin enterovirukset ja sydänvirukset, FMDV:n replikaatio ei edellytä PI4KIII:aa ja PI4KIIIb:tä (PI4KIIIa ja PI4KIIIb), eikä PI4P-pitoisuus kasva FMDV-infektoituneissa soluissa eikä PI4P:tä näy replikaatio-organelleissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että FMDV:n replikaatiokalvoilla on ainutlaatuinen vaatimus lipidejä kohtaan.

**Tulos**

Suu- ja sorkkatautivirus replikoituu fosfatidyyliinositoli-4-fosfaatista ja tyypin III fosfatidyyliinositoli-4-kinaaseista riippumattomasti.

**Esimerkki 1.3147**

Taustaa: Naudan rotavirus (BRV) on epäkoteloitunut dsRNA-virus, joka aiheuttaa vastasyntyneiden vasikoiden ripulia. Lipidilautat ovat kolesterolirikkaita kalvojen peilikodomaiineja, joilla on tärkeä rooli monissa soluprosesseissa. Tässä tutkimuksessa selvitettiin solujen kolesterolin vähentämisen vaikutusta MA-104-solujen infektioon naudan rotaviruksella. Tulokset: Osoitimme, että plasmakalvon kolesterolin tyhjentämisellä MβCD:llä ei ollut vaikutusta BRV:n sitoutumiseen soluihin, mutta se heikensi merkittävästi BRV:n pääsyä soluihin annosriippuvaisesti, ja vaikutus kumoutui osittain lisäämällä eksogeenista kolesterolia, mikä viittaa siihen, että BRV-infektion väheneminen MβCD:n avulla johtui nimenomaan kolesterolin tyhjentämisestä. Kolesterolin vähentäminen viruksen sisäänpääsyn jälkeen ei vähentänyt BRV:n replikaatiota, mutta vaikutti viruksen kokoamiseen. Päätelmät: Kaiken kaikkiaan tuloksemme osoittavat, että solukalvon kolesteroli on välttämätön BRV:n infektiivisyydelle.

**Tulos**

Solujen kolesterolin kriittinen rooli naudan rotavirusinfektiossa

**Esimerkki 1.3148**

Matemaattisissa malleissa, joissa kuvataan tartuntatautien, kuten influenssan, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) ja tuberkuloosin (TBC), maailmanlaajuista leviämistä, tarkastellaan usein kansainvälisten lentoasemien otosta taudin leviämistä tukevana verkostona. Ei ole kuitenkaan päästy yksimielisyyteen siitä, kuinka monta kaupunkia olisi valittava tai miten nämä kaupungit valitaan. Käyttämällä lentoasemien lentotietoja, jotka kaupalliset lentoyhtiöt ilmoittivat Official Airline Guide (OAG) -julkaisuun vuonna 2000, olemme tutkineet eri valintasäännöillä saatujen verkko-otosten verkko-ominaisuuksia. Lisäksi olemme tarkastelleet erikokoisia otoksia, jotka perustuvat suurimpaan lentomäärään ja suurimpiin suurkaupunkiväestöihin. Olemme osoittaneet, että vaikka verkon ominaisuuksien harha kasvaa otoskoon pienentyessä, suhteellisen pieni määrä alueita, joihin kuuluvat suurimmat lentoasemat, suurimmat kaupungit, eniten yhteyksiä omaavat kaupungit ja keskeisimmät kaupungit, riittää kuvaamaan influenssan maailmanlaajuisen leviämisen dynamiikkaa. Analyysi viittaa siihen, että suhteellisen pieni määrä kaupunkeja (noin 200 tai 300 kaupunkia lähes 3000 kaupungista) voi kerätä riittävästi verkostotietoa kuvaamaan riittävästi influenssan kaltaisen taudin maailmanlaajuista leviämistä. Pienten lentoasemien väliset heikot liikennevirrat voivat lisätä melua ja peittää alleen muita leviämistapoja, kuten maaliikennettä. Viittaus: Bobashev G, Morris RJ, Goedecke DM (2008) Sampling for Global Epidemic Models and the Topology of an International Airport Network. PLoS ONE 3(9): e3154.

**Tulos**

Maailmanlaajuisten epidemiamallien näytteenotto ja kansainvälisen lentoasemaverkon topologia

**Esimerkki 1.3149**

Taustaa: Vuonna 2003 puhjenneessa vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksessa virusnukleiinihappojen löytyminen sairaalan pinnoilta osoitti, että pinnoilla voi olla merkitystä leviämisessä terveydenhuoltoympäristöissä. Pintadesinfiointi voi keskeyttää tartunnan leviämisen, mutta terveydenhuollon bakteerilääkkeiden tehokkuudesta pinnoilla olevia koronaviruksia vastaan on vain vähän tietoa. Menetelmät: Terveydenhuollon mikrobilääkkeiden tehoa kahta koronaviruksen korviketta, hiiren hepatiittivirusta (MHV) ja tarttuvaa gastroenteriittivirusta (TGEV), vastaan testattiin kvantitatiivisella kantajamenetelmällä ruostumattomasta teräksestä valmistetuilla pinnoilla. Keimimyrkkyjä olivat o-fenyylifenoli/ p-tertiaarinen amyylifenoli) (fenoli), 70-prosenttinen etanoli, natriumhypokloriitti 1:100, orto-ftalaaldehydi (OPA), pikakäsidesinfiointiaine (62-prosenttinen etanoli) ja käsidesinfiointisuihke (71-prosenttinen etanoli). Tulokset: Yhden minuutin kontaktiajan jälkeen TGEV:n osalta log 10 -reduktiokerroin oli 70-prosenttisen etanolin osalta 3,2, fenolisen osalta 2,0, OPA:n osalta 2,3, 1:100-hypokloriitin osalta 0,35, 62-prosenttisen etanolin osalta 4,0 ja 71-prosenttisen etanolin osalta 3,5. MHV:n osalta log 10 -reduktiokertoimet olivat 70-prosenttisen etanolin osalta 3,9, fenolisen osalta 1,3, OPA:n osalta 1,7, 1:100-hypokloriitin osalta 0,62, 62-prosenttisen etanolin osalta 2,7 ja 71-prosenttisen etanolin osalta 2,0. Päätelmät: Ainoastaan etanoli vähensi kahden koronaviruksen infektiivisyyttä 0,3 log 10:llä 1 minuutin kuluttua. Bakteerien torjunta-aineet on valittava huolellisesti, jotta voidaan varmistaa, että ne ovat tehokkaita vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen kaltaisia viruksia vastaan.

**Tulos**

Koronavirusten korvikevirusten inaktivointi kovilla pinnoilla terveydenhuollon bakteerilääkkeillä

**Esimerkki 1.3150**

Ihmisen perimän kartoituksen myötä on mahdollista tunnistaa tiettyjen sairauksien kannalta kiinnostavia geenejä ja niihin liittyviä reittejä. Laboratoriotekniikka on kehittynyt samansuuntaisesti, ja nyt voimme tutkia tuhansia näitä geenejä kerralla, mikä tunnetaan nimellä mikrosarja-analyysi. Tärkein kysymys, jonka tämäntyyppinen tekniikka herättää, on se, miten voimme soveltaa tätä tehokasta tekniikkaa kliinisessä lääketieteessä. Viime aikoina tietojen analysoinnissa tapahtunut edistys ja tekniikan standardointi ovat mahdollistaneet tämän kysymyksen tarkastelun, ja muutamissa parhaillaan tehtävissä kliinisissä tutkimuksissa mikroarray-tutkimukset ovatkin osa tutkimussuunnitelmaa. Tässä katsauksessa hahmotellaan mikrosirutekniikkaa ja kuvataan tämäntyyppisiä tutkimuksia yksityiskohtaisemmin.

**Tulos**

Geeniekspression profilointi: Microarraysista lääketieteeseen

**Esimerkki 1.3151**

Taustaa: Pteropine orthoreovirus (PRV) eristettiin apinan (Macaca fascicularis) ulostenäytteistä, jotka kerättiin ihmisten asuttamilta alueilta Lopburin maakunnassa Thaimaassa. Nämä näytteet otettiin alun perin hepatiitti E -viruksen (HEV) esiintymisen tutkimiseksi. Tulokset: Virusviljelyllä 55 apinan ulostenäytteestä saatiin kaksi virusisolaattia. Nestekromatografis-tandem-massaspektrometriaa (LC-MS/MS) käytettiin menestyksekkäästi virusten tunnistamiseen segmentoiduksi dsRNA-ortoreovirukseksi. Lopburin ortoreoviruksen koko genomin fylogeneettinen analyysi paljasti sukulaisuussuhteita Kaakkois-Aasiassa ja Kiinassa sijaitsevien hyvin karakterisoitujen PRV:iden Pulau (segmentti L1), Cangyuan (segmentit L2, M3 ja S3), Melaka (segmentit L3 ja M2), Kampar (segmentit M1 ja S2) ja Sikamat (segmentit S1 ja S4) kanssa, ja niiden nukleotidisekvenssi-identiteetit olivat 93,5-98,9 prosenttia. RT-PCR osoitti, että PRV havaittiin 10,9 prosentissa (6/55) ja HEV havaittiin 25,5 prosentissa (14/55) apinoiden ulostenäytteistä. Päätelmät: PRV eristettiin ensimmäistä kertaa Thaimaassa apinan ulosteesta virusviljelyn ja LC-MS/MS:n avulla. Viruksen genomin segmenttien geneettinen monimuotoisuus viittasi PRV:n lajiryhmän sisäiseen uudelleenlajittumiseen. Yleiset havainnot korostavat, että apinoiden ulosteet voivat olla zoonoosivirusten, kuten PRV:n ja HEV:n, lähteitä, ja viittaavat siihen, että ihmisten ja apinoiden yhteiselämän alueilla tarvitaan aktiivista virusseurantaa, jotta voidaan ehkäistä ja valvoa uusia zoonoottisia tauteja tulevaisuudessa.

**Tulos**

Ensimmäisen Thaimaassa apinan ulosteesta eristetyn pteropiini-ortoreoviruksen massaspektrometriaan perustuva tunnistaminen ja koko genomin karakterisointi.

**Esimerkki 1.3152**

Taustaa: Alueella ei kuitenkaan ole riittävästi tutkimuksia tästä aiheesta, erityisesti sirppisolusairauteen liittyvien komplikaatioiden laajuudesta. Siksi teimme tämän tutkimuksen määrittääksemme akuutin rintaoireyhtymän (ACS) taakan ja kuvaillaksemme sen kliinisiä ja terapeuttisia näkökohtia SCD-lasten keskuudessa Kamerunissa, joka on SSA-maa. Menetelmät: Tämä oli retrospektiivinen tutkimus, joka toteutettiin syyskuusta 2013 kesäkuuhun 2014 Chantal Biya -säätiön äiti- ja lapsikeskuksen SCD-yksikössä, joka on pediatrinen vertailukeskus Yaoundéssa, Kamerunissa. Tutkimukseen otettiin kaikki SCD-lapset, joilla oli vahvistettu ACS-diagnoosi, ja kirjattiin ylös heidän kliininen tilanteensa sairaalaan tullessa sekä heidän sairaalahoidon aikainen kehityksensä. Tulokset: Tutkimusjakson aikana tunnistettiin 21 ACS-tapausta 338:sta sairaalahoidossa olleesta SCD-lapsesta. Iän vaihteluväli oli 11 kuukaudesta 16 vuoteen, keskiarvo (keskihajonta) 5,5 (3,4) vuotta ja miesten ja naisten välinen sukupuolijakauma 3,2/1. HbF-pitoisuus oli suhteellisen alhainen, 6,4-21,9 %, keskiarvon ollessa 14,6 % (6,0 %). Kolme tärkeintä oireilua sairaalaan tullessa olivat kuume (90,5 %), yskä (81 %) ja rintakipu (28,6 %). Kahdelle potilaalle (9,5 %) kehittyi ACS 2 päivää sairaalaan tulon jälkeen. Leukosyyttien, neutrofiilien, seerumin CRP:n, seerumin LDH:n ja hemoglobiinin keskiarvot olivat 32479,4 (17862,3)/mm 3, 23476 (11543,7)/mm 3, 228,2 (132,6) mg/l, 3452,3 (2916,3) IU/l ja 6,5 (1,2) g/dl. Radiologisten alveolisten konsolidaatioiden pääasialliset sijainnit olivat alalohkoissa (90,5 %). Hoitoon liittyi laajakirjoisia antibiootteja (100 %), nesteytystä (100 %), kipulääkkeitä (43,2 %), kokoverensiirto (66,7 %) ja happilisäys (33,3 %). Verensiirto paransi hemoglobiinitasoa merkittävästi (p = 0,039). Sairaalahoidon kestoon, jonka keskiarvo oli 6,8 (3,1) päivää, ei vaikuttanut mikään testatuista muuttujista (kaikki p-arvot > 0,05). Päätelmät: ACS on yleinen SCD-lapsilla meidän ympäristössämme. Sen etiologia näyttää olevan monitekijäinen. Potilaiden vanhempia olisi koulutettava tunnistamaan taudin varhaiset merkit ja oireet ja ottamaan nopeasti yhteyttä. Lisäksi lääkärit on koulutettava diagnosoimaan ACS ja hoitamaan sitä nopeasti ja tehokkaasti, jotta vältetään siihen liittyvät katastrofaaliset seuraukset.

**Tulos**

Akuutti rintaoireyhtymä sirppisolusairautta sairastavilla kamerunilaisilla lapsilla.

**Esimerkki 1.3153**

Menetelmät Otimme seerumia Lähi-idästä (Omanista) ja muualta (Espanjasta, Alankomaista ja Chilestä) peräisin olevista eläimistä. Naudat (n=80), lampaat (n=40), vuohet (n=40), dromedaarikamelit (n=155) ja erilaiset muut kamelieläinlajit (n=34) testattiin seerumin IgG-geenien varalta proteiinimikroanalyysillä, jossa käytettiin piikkiproteiinien reseptoria sitovia S1-alayksiköitä. 50:llä 50:stä (100 %) omanilaiselta kamelilta saadusta seerumista ja 15:llä 105:stä (14 %) espanjalaiselta kamelilta saadusta seerumista oli proteiinille ominaisia vasta-aineita mers-coviruksen piikkiproteiinia vastaan. Eurooppalaisista lampaista, vuohista, naudoista ja muista kamelieläimistä saaduissa seerumeissa ei ollut vasta-aineita. MERS-CoV:n neutraloivien vasta-aineiden pitoisuudet vaihtelivat 1/320:n ja 1/2560:n välillä Omanin kameliseerumeissa ja 1/20:n ja 1/320:n välillä Espanjan kameliseerumeissa. Naudan koronaviruksen vasta-aineiden aiheuttamasta ristiinneutralisaatiosta ei ollut näyttöä. Tulkinta MERS-CoV tai siihen liittyvä virus on tartuttanut kamelipopulaatioita. Sekä titterit että seroprevalenssit Omanin eri paikoista peräisin olevissa seerumeissa viittaavat laajalle levinneeseen tartuntaan.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen neutraloivat seerumin vasta-aineet dromedaarikameleilla: vertaileva serologinen tutkimus.

**Esimerkki 1.3154**

Autofagia on tärkeää useiden virusten elinkaaren kannalta. Pyrimme selvittämään autofagian roolia ihmisen BK-polyomaviruksen (BKPyV) infektiossa. Ylimääräisten aminohappojen lisääminen virusinfektion aikana vähensi BKPyV-infektiota. Autofagian tasojen häiritseminen inhibiittoreiden, 3-MA:n, bafilomysiini A1:n ja spautin-1:n, avulla vähensi myös infektiota, kun taas isäntäsolujen rapamysiinikäsittely lisäsi infektiota. autofagian geenien, ATG7:n ja Beclin-1:n, siRNA-kopioiminen vastasi BKPyV-infektion vähenemistä. BKPyV-infektio ei korreloinut ainoastaan autofagosomin muodostumisen kanssa, vaan viruspartikkelit lokalisoituivat autofagia-spesifisiin lokeroihin infektion varhaisessa vaiheessa. Nämä tiedot tukevat autofagian uutta roolia BKPyV-infektion edistämisessä.

**Tulos**

Isäntäsolun autofagia edistää BK-virusinfektiota

**Esimerkki 1.3155**

Taustaa. Hengityselinsairaudet rasittavat edelleen pyhiinvaeltajia Makkassa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää hengityselinsairauksien esiintyvyys ja niihin liittyvät tekijät malesialaisten hajj-pyhiinvaeltajien keskuudessa vuonna 2013 ja kuvata niiden ehkäisytoimenpiteitä. Menetelmät. Poikkileikkaustutkimus tehtiin Makkassa ja Malesiassa vuoden 2013 hajj-kauden aikana. Tutkimukseen saatiin itse täytetty lomake, joka koski sosiaalisia demografisia tietoja, aiempaa kokemusta hajjista tai umrasta, tupakointitottumuksia, samanaikaisia sairauksia ja hengityselinsairauksia ehkäiseviä toimenpiteitä koskevia käytäntöjä. Tulokset. Yhteensä 468 lomaketta analysoitiin. Hengityselinsairauksien esiintyvyys oli 93,4 prosenttia, ja 78,2 prosenttia täytti influenssan kaltaisen sairauden kriteerit. Suurimmalla osalla (77,8 %) hengitystiesairaus oli kestoltaan <2 viikkoa. Noin 61,8 prosentille oli annettu antibiootteja, mutta vain 2,1 prosenttia heistä oli joutunut sairaalahoitoon. Useimmat heistä (81,2 %) saivat infektion lyhyen Arafatissa oleskelun jälkeen. Rokotuskattavuus influenssaviruksen ja pneumokokin osalta oli melko korkea, 65,2 % ja 59,4 %. Muiden ennaltaehkäisevien toimenpiteiden osalta vain 31,8 prosenttia käytti hyvää käsihygieniaa, ja 82,9 prosenttia pyhiinvaeltajista käytti kasvosuojana kirurgisia kasvosuojia, N95-naamareita, kuivia pyyhkeitä, märkiä pyyhkeitä tai huntuja. Lähes puolet vastaajista (44,4 %) käytti vitamiineja ravintolisänä. Malesialaisilla hajj-pyhiinvaeltajilla, joilla oli aiempaa kokemusta hajjista (OR 0,24; 95 % CI 0,10-0,56) tai umrasta (OR 0,19; 95 % CI 0,07-0,52), ja niillä, jotka olivat harjoittaneet hyvää käsihygieniaa (OR 0,35; 95 % CI 0,16-0,79), havaittiin olevan merkitsevästi pienempi riski sairastua hengitystiesairauteen. Muuten pyhiinvaeltajat, jotka olivat olleet tekemisissä hengityselinsairaiden kanssa (OR 2,61; 95 % CI 1,12-6,09), olivat yhteydessä suurempaan riskiin. Päätelmät. Hengityselinsairauksien esiintyvyys on edelleen korkea malesialaisten hajj-pyhiinvaeltajien keskuudessa huolimatta siitä, että heillä on joitakin ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä koskevia käytäntöjä. Kaikkia ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä, kuten käsihygieniaa, kasvosuojien käyttöä ja influenssarokotuksia, on harjoitettava yhdessä hoitokokonaisuutena, jotta hengityselinsairauksia voidaan vähentää tehokkaasti.

**Tulos**

Hengityselinsairauksien esiintyvyys ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet malesialaisten pyhiinvaeltajien keskuudessa hajj-kaudella 2013

**Esimerkki 1.3156**

Taustaa: Reisiluun pään luhistuminen on keskeinen viitearvo reisiluun pään osteonekroosin hoito-ohjelman määrittämisessä. Tehokkaita ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä ei kuitenkaan ole, ja lonkkaa säästävän leikkauksen teho on epätyydyttävä, koska lonkkamurtuman mekanismi on epäselvä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa ja validoida miRNA:t, jotka ilmentyvät eri tavoin osteonekroottisen reisiluun pään kollapsi- ja ei-kollapsialueilla, ja ennustaa näiden miRNA:iden kohdegeenit ja -reitit. Tulokset: Yhdeksän näytettä läpäisi laadunvalvontatestin. Yhteensä havaittiin 2085 eri tavoin ilmentynyttä miRNA:ta, joista 433 miRNA:lla oli erilainen ilmentyminen T1-ryhmässä verrattuna W1-ryhmään; 344 miRNA:lla oli erilainen ilmentyminen T2-ryhmässä verrattuna W2-ryhmään; 107 miRNA:lla oli erilainen ilmentyminen T3-ryhmässä verrattuna W3-ryhmään. Kun kaikkien kolmen potilaan tiedot yhdistettiin, 10 miRNA:lla oli erilainen ilmentyminen kollapsialueella (T1+T2+T3) verrattuna ei-kollapsialueeseen (W1+W2+W3). Normaaliin alueeseen verrattuna has-miR-195-5p osoitti merkittävintä downregulaatiota. kollapsialueella (T1+T2+T3) oli merkittävästi alhaisempi kuin ei-kollapsialueella (W1+W2+W3) ja normaalilla alueella (Z1+Z2+Z3). hsa-miR-195-5p:n kohdegeeniksi havaittiin 157 geeniä. Materiaalit ja menetelmät: Kolmen potilaan (2 miestä ja 1 nainen) reisiluunpäät, jotka oli hoidettu lonkan totaaliproteesileikkauksella steroidien aiheuttaman reisiluunpään osteonekroosin vuoksi, valittiin sisäänotto- ja poissulkukriteerien perusteella. Luukudosnäytteet otettiin kollapsialueelta (T), ei-kollapsialueelta (W) ja normaalialueelta (Z) osteonekroottisten reisiluunpäiden anatomisen rakenteen mukaisesti. Näytteistä uutettiin RNA:ta ja mikrosiru skannattiin. MiRNA:t, joiden erilainen ilmentyminen oli yli 1,5-kertainen, valittiin ja validoitiin RT-PCR:llä. TargetScan-, mirBase- ja miRanda-bioinformatiikkaohjelmistoja käytettiin kohdegeenien ennustamiseen ja mahdollisten polkujen tunnistamiseen, joihin nämä geenit osallistuvat. Johtopäätökset: miR-195-5p osoitti merkittävintä eroa osteonekroottisten reisiluunpäiden romahdusalueella, mikä viittaa siihen, että romahdus voi liittyä miR-195-5p:n alasäätelyyn.

**Tulos**

MiR-195-5p:n erilainen ilmentyminen steroidien aiheuttaman reisiluun pään osteonekroosin romahduksessa

**Esimerkki 1.3157**

Terveydenhuoltoon liittyvät infektiot Katsauksen tarkoitus Terveydenhuoltolaitosten ympäristön pinnat, erityisesti potilashuoneessa, ovat kriittinen väylä hoitoon liittyvien patogeenien siirtymiselle. Huolimatta ympäristön pintojen puhdistusta ja desinfiointia koskevista vakiintuneista ohjeista ja suosituksista, resurssirajoitteisissa ympäristöissä on useita haasteita. Tässä näkökulma-artikkelissa käsitellään ympäristön puhdistuskäytäntöä resurssirajoitteisissa ympäristöissä, mukaan luettuina haasteet ja ympäristön ja hoitoon liittyvien infektioiden välinen suhde näissä ympäristöissä, sekä hahmotellaan ennakkoedellytyksiä näiden haasteiden voittamiseksi. Viimeaikaiset havainnot Huolimatta monista esteistä ja haasteista ympäristön siivous on ratkaisevan tärkeä osa terveydenhuoltoon liittyvien infektioiden ja moniresistenttien taudinaiheuttajien sekä uusien infektiosairauksiin liittyvien taudinaiheuttajien leviämisen vähentämistä resurssirajoitteisissa ympäristöissä. On kuitenkin tarpeen kehittää monimuotostrategia sekä seuranta- ja palautemekanismi ympäristön siivouksen käytäntöjen parantamiseksi resurssirajoitteisissa ympäristöissä. Yhteenveto Lisätutkimukset esteistä ja täytäntöönpanovajeista sekä yhteistyöverkoston roolista ja teknologian soveltamisesta antaisivat merkittävää tietoa ympäristönpuhdistuskäytännöistä resurssirajoitteisissa ympäristöissä.

**Tulos**

Ympäristönpuhdistus resurssirajoitteisissa ympäristöissä

**Esimerkki 1.3158**

B-solut ovat yksi tärkeimmistä tekijöistä multippeliskleroosin (MS-taudin) patogeneesissä. Perifeeristen B-solujen jakaumat ovat samanlaiset terveillä henkilöillä ja MS-potilailla. Terveillä kontrolleilla B-soluja on harvoin aivo-selkäydinnesteessä (CSF), kun taas MS-potilailla havaitaan kloonisesti laajentunutta B-solupopulaatiota. Se koostuu muistin B-soluista, sentroblasteista ja vasta-aineita erittävistä plasman blasteista ja plasmasoluista, jotka ovat vastuussa intratekaalisesta immunoglobuliini G:n tuotannosta ja oligoklonaalisten kaistojen muodostumisesta yli 90 prosentissa MS-potilaista. Valitettavasti autoreaktiivisten B-solujen ja vasta-aineiden kohteet ovat edelleen suurelta osin tuntemattomia. Erilaisia ehdokasantigeenejä on tunnistettu, mutta usein niiden osallistuminen tautiprosessiin on edelleen epäselvää. Useimmissa tutkimuksissa, joissa näitä kohdeantigeenejä luonnehditaan, tutkitaan autovasta-aineita analysoimalla MS-potilaiden seerumia tai aivoselkäydintä. Vaihtoehtoinen lähestymistapa on keskittyä kloonisesti laajentuneisiin B-soluihin. Tällä tavoin MS-potilailla on havaittu myeliiniä, astrogliaa ja aksoneja vastaan suunnattuja B-soluja. B-solujen kuolemattomuutta, joka perustuu Epstein-Barr-viruksen (EBV) transformoimien B-solujen vasta-ainetuotantokykyyn, voidaan käyttää MS-potilaiden B-solujen laajentamiseen vasta-aineiden tuotantoa varten, ja vasta-aineet voidaan lopulta analysoida kohteen tunnistamiseksi.

**Tulos**

B-solujen karakterisointi ja reaktiivisuusanalyysi multippeliskleroosissa

**Esimerkki 1.3159**

AVAINSANAT Hengitystievirukset Laboratoriodiagnostiikka Molekyylimenetelmät Polymeraasiketjureaktio Hengitystievirusten osoittamiseen käytettävät molekyylitestit ovat herkempiä ja niillä voidaan havaita enemmän viruksia kuin perinteisillä viljely- ja antigeenin osoittamismenetelmillä. Käytettävissä on nykyään useita Food and Drug Administrationin hyväksymiä molekyylitestejä, jotka eroavat toisistaan havaittujen virusten, laitteiston, läpimenon, työajan, erillisen nukleiinihappouuton tarpeen ja tietyille virusryhmille herkkyyden suhteen. Hengitystievirusten molekyylitesteihin liittyviä ongelmia ovat muun muassa seuraavat: sekvenssivarianttien aiheuttamat mahdolliset väärän negatiiviset tulokset, monien testien kyvyttömyys erottaa toisistaan rinoviruksia ja enteroviruksia, kyky havaita virusnukleiinihappoja oireettomilta henkilöiltä ja samanaikaisten infektioiden lisääntynyt esiintyvyys.

**Tulos**

Hengitystievirusten molekyylitason osoittaminen

**Esimerkki 1.3160**

Virukset käyttävät ja säätelevät Golgin laitteistoa ja siinä olevia proteiineja helpottaakseen niiden lisääntymistä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin klassisen sikaruttoviruksen (CSFV) leviämistä, kun Golgin toiminta oli häiriintynyt. Golgin toimintaa häirittiin käyttämällä kemiallisia inhibiittoreita, nimittäin brefeldiini A:ta (BFA) ja golgisidia A:ta (GCA), sekä RNA:ta häiritseviä kohteita, kuten Golgille spesifistä BFA-resistenssiä osoittavaa guaniininukleotidinvaihtotekijää 1 (GBF1) ja Rab2-gTPaaseja. CSFV:n lisääntyminen estyi merkittävästi RNA:n replikaation ja viruspartikkelien muodostumisen aikana BFA- ja GCA-hoidon jälkeen. CSFV:n lisääntymisdynamiikka hidastui soluissa, jotka oli transfektoitu GBF1- ja Rab2-shRNA:lla. Lisäksi CSFV:n lisääntymistä edisti GBF1:n ja Rab2:n yliekspressio lentiviraalijärjestelmän avulla. Näin ollen Golgin toiminta on tärkeää CSFV:n lisääntymiselle, ja GBF1 ja Rab2 osallistuvat CSFV:n lisääntymiseen. Jatkotutkimuksissa on tutkittava Golgissa asuvia proteiineja CSFV:n lisääntymisen taustalla olevan mekanismin selvittämiseksi. [Liang W, Zheng M, Bao C ja Zhang Y 2017 CSFV:n lisääntyminen liittyy GBF1:een ja Rab2:een. J.

**Tulos**

CSFV:n leviäminen liittyy GBF1:een ja Rab2:een.

**Esimerkki 1.3161**

Heikennetyt, elävät virusrokotteet ovat onnistuneet poikkeuksellisen hyvin suojaamaan monilta taudeilta. Niiden kehittämisen ja käytön suurimmat haitat ovat olleet riippuvuus arvaamattomasta heikentämismenetelmästä ja mahdollisuus palata evoluution myötä korkeaan virulenssiin. Geenitekniikan menetelmät tarjoavat nykyään monia turvallisempia vaihtoehtoja eläville rokotteille, joten jos elävät rokotteet aikovat tulevaisuudessa kilpailla näiden vaihtoehtojen kanssa, niillä on joko oltava parempi immunogeenisuus tai niiden on kyettävä voittamaan nämä aiemmat haitat. Useat elävän rokotteen mallit, jotka eivät aiemmin olleet mahdollisia, ovat nyt toteutettavissa genomisynteesin edistymisen ansiosta. Tässä käsitellään eräitä näistä menetelmistä ja painotetaan sitä, mahdollistavatko ne ennakoitavissa olevan heikentymisen tason ja ovatko ne vakaita evoluution palautumista vastaan. Nämä uudet mallit poistavat monet aiemmat haitat ja antavat eläville rokotteille mahdollisuuden olla kilpailukykyisiä vaihtoehtojen kanssa. Uudet menetelmät näyttävät hidastavan evolutiivista palautumista riittävästi rokotteista johtuvien epidemioiden estämiseksi, mutta saattaa olla jopa mahdollista heikentää pysyvästi eläviä rokotteita, jotka ovat tarttuvia mutta eivät voi kehittyä virulenssiltaan korkeammiksi pitkäaikaisessa sopeutumisessa.

**Tulos**

Elävien virusrokotteiden evolutiivinen palautuminen: Voiko geenitekniikka nujertaa sen?

**Esimerkki 1.3162**

Matkailun hintaa on käytetty laajasti matkailun kysynnän ennustamiseen. Sen osatekijöiden oikeista indikaattoreista ei kuitenkaan ole päästy yksimielisyyteen. Erilaisten hintaindikaattorien käyttö voi olla syynä tutkijoiden ilmeisesti ristiriitaisiin tuloksiin. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tunnistaa oikeat hintaindikaattorit Etelä-Koreasta saapuvan japanilaisen matkailun kysyntämallia varten. Vertailtuaan kuutta mallia, joissa kussakin käytettiin eri hintaindikaattoreita, todettiin, että paras malli, jossa suhteellinen hinta ja valuuttakurssi mutta ei kuljetuskustannuksia, oli malli, jossa suhteellinen hinta, valuuttakurssi ja tulot asukasta kohti olivat merkitseviä.

**Tulos**

Matkailun hinnan merkitys kansainvälisten matkailijoiden houkuttelemisessa: Japanista Etelä-Koreaan suuntautuvan matkailun tapaus.

**Esimerkki 1.3163**

Epidermaalinen kasvutekijä (EGF) edistää ruoansulatuskanavan limakalvon toipumista stimuloimalla suoliston kryptan epiteelisolujen mitogeenista aktiivisuutta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää EGF:n vaikutukset atrofiseen suolitulehdukseen, joka on aiheutettu porsaille kokeellisella sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) Dr13-kannan tartunnalla. Kahteen 12 tavanomaisen, ternimaitoa vailla olevan, 1 päivän ikäisen, isokokoisen White-Duroc-roturisteytysporsaan ryhmään inokuloitiin suun kautta PEDV:tä (3-10 5 50 %:n kudosviljelyssä saadut tartunta-annokset) EGR:n kanssa tai ilman EGR:ää (10 lg/kg/vrk, vatsansisäisesti kerran päivässä 4 päivän ajan tartunnan jälkeen), ja niitä verrattiin 12:een infektoitumattomaan, hoitamattomaan vertailuporsaaseen. PEDV + EGF -porsailla oli vähemmän vakavia kliinisiä oireita kuin pelkkää PEDV:tä saaneilla porsailla 48 ja 60 tuntia infektion jälkeen (hpi). Histologisesti PEDV + EGF -porsaiden kylkiluiden korkeuden suhde kryptan syvyyteen oli 36 ja 48 hpi:n kohdalla merkittävästi korkeampi kuin pelkkien PEDV-porsaiden. Immunohistokemiallinen Ki67-analyysi osoitti lisääntynyttä proliferaatiota PEDV + EGF-porsaiden suoliston kryptan epiteelisoluissa verrattuna pelkkään PEDV-porsaaseen 36, 48 ja 60 hpi:n kohdalla. EGF stimuloi suoliston kryptan epiteelisolujen proliferaatiota ja edistää atrofisesta suolitulehduksesta toipumista PEDV-infektoituneilla porsailla.

**Tulos**

Epidermisen kasvutekijän vaikutukset kokeellisen sikojen epidemian ripuliviruksen aiheuttamaan atrofiseen suolistotulehdukseen porsailla.

**Esimerkki 1.3164**

Krooninen infektio ja syöpä liittyvät tukahdutettuihin T-soluvasteisiin tunnetun antigeenin läsnä ollessa. Viimeaikaisessa työssä tunnistettiin muistin kaltaisia CXCR5 + TCF1 + CD8 + T-soluja, jotka ylläpitävät T-soluvastauksia pysyvän infektion aikana ja lisääntyvät anti-PD1-hoidon yhteydessä. Näiden solujen laajentamiseen etsitään keinoja. Osoitamme, että interferoni-tyypin 1 (IFN-I) reseptorin estäminen johtaa CXCR5 + CD8 + T-solujen laajenemiseen IL-27- ja STAT1-riippuvaisella tavalla. IFNAR1:n esto edisti solujen kiihtynyttä jakautumista ja TCF1:n säilyttämistä virusspesifisissä CD8 + T-soluissa. Havaitsimme, että CD8 + T-solujen sisäinen IL-27-signalointi turvaa TCF1 hi-solujen kyvyn ylläpitää proliferaatiota ja välttää terminaalista erilaistumista tai ohjelmoitua solukuolemaa. Mekanistisesti IL-27 antoi nopeasti jakautuville soluille IRF1:n, transkriptiotekijän, jota tarvittiin solun sisäisen jakautumisen ylläpitämiseen. Nämä havainnot paljastavat, että IL-27 vastustaa IFN-I:tä irrottaakseen efektoreiden erilaistumisen solujen jakautumisesta, ja viittaavat siihen, että IL-27-signalointia voitaisiin hyödyntää itseuudistuvien T-solujen lisäämiseksi kroonisissa infektioissa ja syövässä.

**Tulos**

IL-27 edistää itseuudistuvien CD8+ T-solujen laajenemista jatkuvassa virusinfektiossa.

**Esimerkki 1.3165**

Viruksen kaltaiset hiukkaset (VLP:t) ovat erittäin organisoituneita palloja, jotka muodostuvat itsestään viruksesta peräisin olevista rakenneantigeeneistä. Näillä stabiileilla ja monipuolisilla subviruspartikkeleilla on erinomaiset adjuvanttiominaisuudet, jotka kykenevät indusoimaan synnynnäisiä ja kognitiivisia immuunivasteet. Kaupallistetuilla VLP-pohjaisilla rokotteilla on onnistuttu suojaamaan ihmisiä hepatiitti B -virukselta (HBV) ja ihmisen papilloomaviruksen (HPV) infektiolta, ja parhaillaan tutkitaan niiden mahdollisuuksia torjua muita tartuntatauteja ja syöpää. Paljon tietoa VLP-välitteisestä immuunistimulaatiosta ja optimoidusta VLP-suunnittelusta on saatu ihmisen immuunikatoviruksesta (HIV) peräisin olevista VLP:istä, jotka ovat lupaavia nykyisten AIDS-rokotteiden komponentteja. Ainutlaatuisten ominaisuuksiensa ansiosta VLP:t ja virosomit, in vitro rekonstruoidut VLP:n vastineet, ovat viime aikoina saaneet jalansijaa nanobioteknologian alalla orgaanisina malleina uusien biomateriaalien kehittämiseksi. Osoitteet

**Tulos**

Virusten kaltaiset hiukkaset - universaalit molekyylityökalulaatikot

**Esimerkki 1.3166**

Geneettistä alttiutta sairastua vakavaan A(H1N1)2009-influenssaan (A[H1N1]pdm09) arvioitiin 409 potilaalla, joista 162:lla oli vakava infektio ja 247:llä kontrollitapauksella lievä infektio. Priorisoimme ehdokasmuunnokset genominlaajuisen assosiointitutkimuksen pilottituloksen ja keuhkojen ilmentymistä koskevan kvantitatiivisen ominaisuuspaikkatietoaineiston perusteella. TMPRSS2:n korkeamman ekspression variantti rs2070788:n GG-genotyyppi oli riskivariantti (odds ratio, 2,11; 95 prosentin luottamusväli, 1,18-3,77; P = .01) vakavalle A(H1N1)pdm09-influenssalle. Mahdollisesti toiminnallinen yhden nukleotidin polymorfismi, rs383510, joka sijaitsee oletetulla säätelyalueella, tunnistettiin rs2070788:n tunnisteeksi. Luciferaasimäärityksen tulokset osoittivat, että oletettu sääntelyalue oli toiminnallinen elementti, jossa rs383510 sääteli TMPRSS2-ekspressiota genotyyppispesifisesti. Erityisesti rs2070788 ja rs383510 olivat merkittävästi yhteydessä A(H7N9)-influenssa-alttiuteen 102:lla A(H7N9)-influenssaa sairastavalla potilaalla ja 106:lla terveellä kontrollilla. Näin ollen osoitamme, että geneettiset variantit, joilla on korkeampi TMPRSS2-ekspressio, aiheuttavat suuremman riskin sairastua vakavaan A(H1N1)pdm09-influenssaan. Samat variantit lisäävät myös alttiutta sairastua ihmisen A(H7N9)-influenssaan.

**Tulos**

TMPRSS2:n tunnistaminen vuoden 2009 vakavan A(H1N1)-pandemian ja A(H7N9)-influenssan alttiusgeeniksi.

**Esimerkki 1.3167**

Rituksimabia, syklofosfamidia, adriamysiiniä, vinkristiiniä ja prednisolonia sisältävä R-CHOP-sytostaattihoito, joka saattaa lisätä Pneumocystis-keuhkokuumeen riskiä potilailla, joilla on non-Hodgkinin lymfooma. Arvioimme Pneumocystis-pneumonian pistemäistä esiintyvyyttä non-Hodgkin-lymfoomapotilailla R-CHOP-syklien lukumäärän mukaan ja selvitimme, liittyykö kemoterapian aiheuttama sytoreduktio Pneumocystis-pneumonian kehittymiseen. Perustimme retrospektiivisesti kohortin potilaista, jotka saivat R-CHOP-hoitoa non-Hodgkin-lymfoomaan laitoksessamme. Tämän kohortin avulla arvioimme selvän ja todennäköisen Pneumocystis-keuhkokuumeen ilmaantuvuuden ja pistemäisen esiintyvyyden. Pneumocystis-keuhkokuumeen kehittymiseen liittyvien tekijöiden arvioimiseksi verrattiin useita kliinisiä muuttujia, mukaan lukien absoluuttinen neutrofiilien ja lymfosyyttien määrä non-Hodgkin-lymfooman diagnoosin toteamisajankohtana ja viimeisen R-CHOP-syklin antamisajankohtana, niiden potilaiden välillä, joilla oli ja joilla ei ollut Pneumocystis-keuhkokuumetta. Kohortin 713 potilaasta 14:llä diagnosoitiin varma ja 18:lla todennäköinen Pneumocystis-pneumonia. R-CHOP-hoitoa saavilla NHL-potilailla selvän ja selvän ja todennäköisen PCP:n kokonaisesiintyvyys oli 2,0 % (14/713; 95 % CI, 1,1-3,3 %) ja 4,5 % (32/713; 95 % CI, 3,2-6,4 %). Tämä vastasi 3,8 (95 % CI, 2,2-6,4) ja 8,4 (95 % CI, 5,9-11,9) tapausta tuhatta henkilöä kohti. Monet Pneumocystis-pneumoniatapaukset (22/32, 68,7 %) kehittyivät neljännen R-CHOP-syklin antamisen jälkeen. Pneumocystis-pneumonian esiintyvyydessä ei kuitenkaan ollut tilastollista eroa niiden potilaiden välillä, jotka saivat neljä tai useampia R-CHOP-syklejä, ja niiden välillä, jotka saivat vähemmän. Suurempi absoluuttinen neutrofiilien määrä (4 742/mm 3 vs. 2 627/mm 3 ; p<0,01) oli yhteydessä Pneumocystis-pneumonian kehittymiseen viimeisen R-CHOP-syklin aikana, kun taas absoluuttinen lymfosyyttien määrä NHL-diagnoosin ajankohtana ei ollut. Vastoin odotuksia Pneumocystis-pneumonia ei ole yleinen komplikaatio non-Hodgkin-lymfooman R-CHOP-hoidossa. R-CHOP:n sytoreduktio ei ehkä ole riskitekijä Pneumocystis-pneumonian kehittymiselle. Pneumocystis-pneumonian yleistä ennaltaehkäisyä R-CHOP-hoidon aikana ei voida suositella voimakkaasti.

**Tulos**

Pneumocystis-pneumonian pistemäinen esiintyvyys non-Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla R-CHOP-sytostaattihoitosyklien lukumäärän mukaan.

**Esimerkki 1.3168**

69-vuotiaalla miehellä, jolla oli aiemmin ollut verenpainetauti, diabetes mellitus ja akuutti myelooinen leukemia (AML) ja jolle tehtiin allogeeninen hematopoieettinen kantasolusiirto (HSCT), ilmeni toistuvaa kuumetta ja yskää. Potilaalle oli 17 kuukautta aiemmin tehty allogeeninen HSCT, joka oli saatu vastaavalta sukulaisluovuttajalta ja jota oli hoidettu fludarabiinilla, melfalaanilla ja alemtutsumabilla. Siirteen jälkeistä hoitoa vaikeuttivat siirteen ja isännän välinen tauti ja useat keskuslaskimokatetri-infektiot, joissa esiintyi koagulaasinegatiivista Staphylococcus spp., vankomysiinille resistenttiä enterokokkia, Lactobacillusta ja alfa-hemolyyttistä streptokokkia. Alkuvaiheen aikana hänelle kehittyi myös nodulaarinen keuhkokuume, ja myöhempään tutkimukseen kuului keuhkoputkien tähystys, joka ei ollut diagnostinen. Keuhkokuume parani empiirisellä posakonatsolihoidolla. Kuusitoista kuukautta elinsiirron jälkeen potilaalle ilmaantui väsymystä, matala-asteista kuumetta ja yskää. Rintakehän röntgenkuvassa (CXR) todettiin uusi, vasemman alalohkon infiltraatti. Yskösten viljelyssä todettiin fluorokinolonille herkkä Pseudomonas, ja onkologinen yksikkö kotiutti potilaan pelkällä moksifloksasiinilla. Kolme viikkoa myöhemmin hänellä ilmeni uudelleen toistuvaa yskää ja kuumetta, ja hänet otettiin uudelleen hoitoon. Röntgenkuvassa todettiin uusi infiltraatti oikeassa alalohkossa. Potilaalla oli aiemmin ollut oireinen bradykardia, jonka vuoksi hänelle oli asennettu sydämentahdistin. Hän oli entinen tupakoitsija (40 aski-vuotta), mutta hän kielsi käyttäneensä suonensisäisiä huumeita. Hän oli eläkkeellä oleva automekaanikko ja asui kotona vaimonsa ja koiran kanssa. Hän oli hiljattain matkustanut Las Vegasiin lyhyelle matkalle käymään kasinoilla. Hänen lääkityksensä sisään tullessa sisälsi asikloviiria, flukonatsolia ja dapsoniprofylaksia. Hänellä oli aiemmin ollut haittavaikutuksia imipeneemille, joka aiheutti ihottumaa, ja vorikonatsolille, joka aiheutti näköharhoja. Fyysisessä tutkimuksessa hän oli valpas ja orientoitunut. Lämpötila oli 100,5 °F, syke 86 lyöntiä minuutissa, verenpaine 134/94 mmHg, hengitystaajuus 20 hengitystä minuutissa ja happisaturaatio 90 % huoneilmassa. Hänellä oli lievää molemminpuolista säröilyä keuhkojen tyvessä ja hyvin parantunut, ei-herkkä, ei-erytematoottinen leikkausarpi tahdistimen taskun kohdalla rintakehän etuseinässä. Muut fyysiset tutkimukset olivat merkitsemättömiä. Laboratorioarvot olivat merkittävät pansytopenian osalta: WBC-arvo oli 3500/μl (76 % neutrofiilejä, 8 % lymfosyyttejä ja 12 % monosyyttejä), hemoglobiini 11,6 g/dl (normaali vaihteluväli 13,5-17,5 g/dl) ja verihiutaleiden määrä 122 000/μl (normaali vaihteluväli 150 000-450 000/μl). Muut laboratoriotutkimukset

**Tulos**

Keuhkoinfektio potilaalla kantasolusiirron jälkeen

**Esimerkki 1.3169**

Viimeaikaiset kansainväliset koronaviruksen aiheuttamat sairausepidemiat korostavat, että rokotteiden ja sääntelyelinten hyväksymien hoitojen kehittäminen on kiireellistä lääketieteen ja kansanterveyden kannalta. Erityisesti nykyinen vuoden 2019 koronaviruspandemia (COVID-19) on nopeasti lisännyt kiinnostusta kehittää hoitovaihtoehtoja, joilla voidaan lieventää vaikutuksia ihmiselämään. Remdesivir (GS-5734™) on laajakirjoinen viruslääke, jota testataan nyt mahdollisena COVID-19:n hoitona kansainvälisissä, usean eri toimipaikan kliinisissä tutkimuksissa. Tällä hetkellä saatavilla oleva näyttö remdesiviirin antiviraalisista vaikutuksista koronaviruksia vastaan perustuu pääasiassa in vitro- ja in vivo -tutkimuksiin (mukaan luettuna joitakin tutkimuksia kemiallisesti samankaltaisella yhdisteellä GS-441524™), jotka ovat osoittaneet pääosin myönteisiä tuloksia. Pandemian edetessä tietoa ihmisillä tehdyistä myötätuntokäyttötilanteista kertyy edelleen ennen kliinisten tutkimusten päättymistä. Kansanterveysalan ammattilaisten ja One Health -yhteisön on ehdottomasti pysyttävä ajan tasalla lupaavimmista mahdollisista terapeuttisista vaihtoehdoista, joita tutkitaan parhaillaan. Tämän katsauksen tarkoituksena on siis koota yhteen tähänastinen tietämys remdesviiristä koronavirusten hoitovaihtoehtona ja keskittyä erityisesti One Health -yhteisön kannalta merkityksellisiin tietoihin.

**Tulos**

Nykyinen tietämys viruslääkkeistä remdesiviiri (GS-5734) ja GS- 441524 koronavirusten hoitovaihtoehtoina.

**Esimerkki 1.3170**

Johdanto: Koronavirustapauksia on raportoitu maailmanlaajuisesti yli 93 000. Kuvaamme 12 ensimmäisen yhdysvaltalaisen COVID-19-potilaan epidemiologiaa, kliinistä kulkua ja virologisia ominaisuuksia. Keräsimme demografisia, altistumis- ja kliinisiä tietoja 12 potilaasta, joilla CDC vahvisti 20. tammikuuta ja 5. helmikuuta 2020 välisenä aikana olevan COVID-19. Hengitystie-, uloste-, seerumi- ja virtsanäytteet toimitettiin SARS-CoV-2 rRT-PCR-testausta, virusviljelyä ja koko genomin sekvensointia varten. Tulokset: 12 potilaan keski-ikä oli 53 vuotta (vaihteluväli: 21-68); 8 oli miehiä, 10 oli matkustanut Kiinaan, ja kaksi oli tämän sarjan potilaiden kontakteja. Yleisimmät oireet sairauden alkaessa olivat kuume (n=7) ja yskä (n=8). Seitsemän potilasta joutui sairaalahoitoon keuhkokuumeen röntgentutkimuksen perusteella, ja kliiniset tai laboratoriotutkimuksissa todetut oireet pahenivat sairauden toisen viikon aikana. Kolmea hoidettiin tutkitulla viruslääkkeellä remdesiviirillä. Kaikilla potilailla SARS-CoV-2:n RNA:ta havaittiin hengitystietutkimuksissa yleensä 2-3 viikon ajan sairauden puhkeamisesta, ja alhaisimmat rRT-PCR:n Ct-arvot havaittiin usein ensimmäisellä viikolla. SARS-CoV-2 RNA:ta havaittiin oireiden ilmoitetun häviämisen jälkeen seitsemällä potilaalla. SARS-CoV-2:ta viljeltiin hengitystietutkimusnäytteistä, ja SARS-CoV-2 RNA:ta havaittiin 7/10 potilaan ulosteesta. 12:lla potilaalla, joilla oli lievä tai keskivaikea sairaus, SARS-CoV-2:n RNA ja elinkelpoinen virus havaittiin varhaisessa vaiheessa, ja RNA:n pitkittynyt havaitseminen viittaa siihen, että diagnoosin tekoajankohta on pitkä. Sairaalahoitoon joutuneilla potilailla ilmeni merkkejä sairauden pahenemisesta toisella viikolla sairastumisen alkamisesta. käytettäväksi CC0-lisenssillä.

**Tulos**

Otsikko: Ensimmäiset 12 coronavirus-potilasta

**Esimerkki 1.3171**

Suurten yhdistekirjastojen korkean läpimenon seulonnasta (High-throughput screening, HTS) on tullut yleisesti käytetty menetelmä lääkejohtolankojen tunnistamiseksi, ja HTS:ssä on käytetty laajalti muita kuin fysiologisia pelkistimiä. Fysiologisen pelkistävän aineen, pelkistetyn glutationin (GSH), kanssa ei kuitenkaan ole tehty vertailua HTS-tulosten eroista käytetyn pelkistävän aineen valinnan perusteella eikä valittujen inhibiittorien tehovertailuja. Tässä verrattiin GSH:n lisäksi kolmen pelkistävän aineen: ditiotreitolin (DTT), β-merkaptoetanolin (β-MCE) ja tris-(2karboksietyyli)-fosfiinin (TCEP) vaikutuksia kolmeen lääkkeen kohdeproteiiniin. Noin 100 000 yhdistettä seulottiin laskennallisesti kullekin kohdeproteiinille, ja korkean pistemäärän saaneiden yhdisteiden (~560 yhdistettä) kokeellinen testaaminen neljän pelkistävän aineen kanssa tuotti yllättäen monia päällekkäisiä osumia. Vielä tärkeämpää on havaita, että eri pelkistävät aineet muuttavat inhibiittorin tehoa (IC 50 ), joka vaihtelee ~10 µM:stä yhden pelkistävän aineen kanssa inhiboivan aktiivisuuden täydelliseen häviämiseen (IC 50 > 200 µM) toisen pelkistävän aineen kanssa. Tämän vuoksi pelkistävän aineen valinta HTS:ssä on kriittinen, koska se voi johtaa virheellisesti tunnistettujen aktiivisten yhdisteiden etsintään tai siihen, että todellisia aktiivisia yhdisteitä ei tunnisteta. Osoitamme, että GSH:n käyttö in vitro HTS-testeissä on mahdollista näillä kolmella kohdeentsyymillä. Kustantajan vastuuvapauslauseke: Tämä on PDF-tiedosto muokkaamattomasta käsikirjoituksesta, joka on hyväksytty julkaistavaksi. Palveluna asiakkaillemme tarjoamme tämän käsikirjoituksen varhaisen version. Käsikirjoitus editoidaan, painetaan ja tarkistetaan ennen sen julkaisemista lopullisessa, siteerattavassa muodossaan. Huomioithan, että tuotantoprosessin aikana saattaa ilmetä virheitä, jotka voivat vaikuttaa sisältöön, ja kaikki lehteen sovellettavat oikeudelliset vastuuvapauslausekkeet ovat voimassa. Panokset H.L. suoritti kaikki kokeet J.T:n ja L.T:n avustuksella, R.C. suoritti PLpro:n ja NS3/4A:n inhibiittorien laskennallisen valinnan, A.M. suoritti 3CLpro:n inhibiittorien laskennallisen valinnan, ja H.L. ja M.E.J. suunnittelivat kokeet ja kirjoittivat käsikirjoituksen.

**Tulos**

Pelkistävät aineet vaikuttavat yhdisteiden inhiboivaan vaikutukseen: Tuloksia useista lääkekohteista

**Esimerkki 1.3172**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) on merkittävä taloudellinen haaste sikataloudelle maailmanlaajuisesti. Tässä tutkimuksessa selvitimme solujen ja viruksen lipidisäiliöiden merkitystä PRRSV-infektiossa. Ensinnäkin osoitimme, että PRRSV:n glykoproteiinit, Gp3 ja Gp4, liittyivät lipidilauttoihin viruksen tunkeutumisen aikana, ja solujen lipidilauttojen häirintä esti PRRSV:n tunkeutumisen. Osoitimme myös CD163:n sijoittumisen lauttoihin, mikä saattaa vaikuttaa osaltaan glykoproteiinien ja lauttojen väliseen assosiaatioon. Tämän jälkeen raftin katkaisu aiheutti viruksen RNA-tuotannon merkittävän vähenemisen. Lisäksi Nsp9:n osoitettiin jakautuvan lauttoihin, mikä viittaa siihen, että lautat toimivat todennäköisesti PRRSV:n replikaation alustana. Lopuksi vahvistimme, että lauttojen hajoaminen viruksen kuoressa voi vaikuttaa PRRSV-partikkelien eheyteen ja aiheuttaa virusproteiinien vuotoa, mikä heikentää PRRSV:n infektiivisyyttä. Nämä havainnot saattavat auttaa ymmärtämään PRRSV-infektion mekanismia.

**Tulos**

Sekä solukalvon että viruskuoren lipidilaatikot ovat kriittisiä PRRSV:n tehokkaan tartunnan kannalta.

**Esimerkki 1.3173**

Nonsynonyymisten ja synonyymisten substituutioiden suhde (d N /d S ) on tärkeä mittari valikoivan paineen arvioimiseksi proteiineja koodaavien sekvenssien perusteella. Maximum likelihood (ML) -menetelmä koodonisubstituutiomalleilla on tehokas tilastollinen työkalu positiivisen valinnan ja adaptiivisen evoluution kohteena olevien aminohappokohtien havaitsemiseksi. Analysoimme hepatiitti C -viruksen (HCV) kuoriproteiinia koodaavia sekvenssejä 18 yleisestä geno-/alatyypistä maailmanlaajuisesti ja löysimme 4 aminohappokohtaa, jotka ovat positiivisen valinnan kohteena. Koska nämä kohdat sijaitsevat erilaisissa immuuniepiteopeissa, on perusteltua olettaa, että tutkimuksellamme olisi potentiaalista arvoa biolääketieteessä. Se viittaa myös siihen, että ML-menetelmä on tehokas tapa havaita adaptiivinen evoluutio virusproteiineissa, joiden geneettinen monimuotoisuus on suhteellisen suuri.

**Tulos**

Maksimaalisen todennäköisyyden menetelmän käyttö HCV:n kuoriproteiinia koodaavien geenien adaptiivisen evoluution havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.3174**

Hepatiittivirusten ja pegivirusten tunnettu geneettinen monimuotoisuus on lisääntynyt huomattavasti viime vuosina, kun lepakoista, nautaeläimistä, hevoseläimistä, kädellisistä ja jyrsijöistä on löydetty C-hepatiittivirukseen ja ihmisen pegivirukseen liittyviä viruksia. Näiden uusien lajien analyysi on tärkeää C-hepatiitti C -virusinfektion eläinmalleja ja ihmisvirusten zoonoottista alkuperää koskevan tutkimuksen kannalta. Tässä esitämme ensimmäisen systemaattisen fylogeneettisen ja evoluutioanalyysin näistä kahdesta suvusta koko genomin tasolla. Fylogeniat vahvistivat, että hepatiitti C -virus on läheisimmin sukua hevosista peräisin oleville viruksille, kun taas ihmisen pegivirukset klusteroituivat afrikkalaisista kädellisistä peräisin olevien virusten kanssa. Kummankin suvun sisällä tunnistettiin useita hyvin tukevia sukulinjoja, ja virusten monimuotoisuus rakentui sekä isäntälajin että näytteenottopaikan mukaan. Rekombinaatioanalyysit antoivat todisteita lajien välisestä rekombinaatiosta hepaciviruksissa, mutta ei pegiviruksissa. NS5B-geenin alueelta tunnistettiin oletettuja mosaiikkigenomirakenteita, joita useat testit tukivat. Hepasivirusten interspesifisen rekombinaation tunnistaminen edustaa tärkeää evoluutiotapahtumaa, jota voitaisiin selvittää ottamalla tulevaisuudessa näytteitä uusista viruksista. Tunnistimme myös samansuuntaisia aminohappomuutoksia, jotka ovat yhteisiä kaukana toisistaan oleville sukulinjoille, jotka infektoivat samantyyppisiä isäntiä. Huomattavat rinnakkaiset muutokset keskittyivät NS3- ja NS4B-geeneihin, ja ne tarjoavat hyödyllisen lähtökohdan hepatiivien isännän ja virusten vuorovaikutuksen evoluution kokeellisille tutkimuksille.

**Tulos**

Hepacivirusten ja Pegivirusten evolutiivinen ja fylogeneettinen analyysi.

**Esimerkki 1.3175**

Kotieläintuotannon ja siihen liittyvien arvoketjujen monimutkaistuminen on johtanut muutoksiin meitä ruokkivissa elintarvikejärjestelmissä, jotka puolestaan tuovat mukanaan uusia haasteita zoonoosien ja erityisesti niiden vaikutusten sekä seurannan, valvonnan ja ennaltaehkäisyn kustannusten osalta. Eläinten ja eläinten terveydenhoitoalan suorat menetykset, jotka liittyvät pääasiassa ihmisten ja eläinten sairastuvuudesta ja kuolleisuudesta johtuviin arvonmenetyksiin, ja epäsuorat menetykset, kuten tautiin reagoimisesta ja sen kielteisten vaikutusten rajoittamisesta aiheutuvat taloudelliset kustannukset, lisäävät osaltaan tätä kielteistä vaikutusta. Sen täydellinen arviointi voi olla haastavaa, mutta taloudellisia välineitä ja kehyksiä voidaan käyttää zoonoosien vaikutusten arvioimiseen ja näiden tautien mahdollisten teknisten käsittelytapojen taloudellisen tehokkuuden arviointiin. Tässä luvussa tarkastelemme zoonoosien vaikutuksia eri aloilla, myös yhä monimutkaisemman arvoketjun yhteydessä, käsittelemme taloudellisia käsitteitä, jotka liittyvät taudin suorista kustannuksista johtuvien tappioiden ja taudin esiintymisestä aiheutuvien menojen väliseen tasapainoon, ja yksilöimme mahdollisia taloudellisia välineitä ja kehyksiä zoonoosien ja toimenpiteiden vaikutusten arvioimiseksi. 1107

**Tulos**

Zoonoosien taloudelliset näkökohdat: Zoonoosien vaikutus elintarviketeollisuuteen Zoonoosien vaikutus elintarviketeollisuuteen.

**Esimerkki 1.3176**

Laskennallisia (in silico) menetelmiä on kehitetty ja sovellettu laajalti farmakologisten hypoteesien kehittämiseen ja testaamiseen. Näihin in silico -menetelmiin kuuluvat tietokannat, kvantitatiiviset rakenne-aktiivisuussuhteet, samankaltaisuuksien haku, farmakofoorit, homologiamallit ja muu molekyylimallinnus, koneoppiminen, tiedonlouhinta, verkostoanalyysityökalut ja tietokoneen avulla toimivat data-analyysityökalut. Tällaisia menetelmiä on käytetty usein sellaisten uusien molekyylien löytämisessä ja optimoinnissa, joilla on affiniteetti tiettyyn kohteeseen, imeytymis-, jakautumis-, aineenvaihdunta-, erittymis- ja myrkyllisyysominaisuuksien selvittämisessä sekä fysikaalis-kemiallisessa karakterisoinnissa. Tämän katsauksen ensimmäisessä osassa käsiteltiin menetelmiä, joita on käytetty virtuaaliseen ligandi- ja kohdepohjaiseen seulontaan ja profilointiin biologisen aktiivisuuden ennustamiseksi. Katsauksen tämän toisen osan tavoitteena on havainnollistaa joitakin in silico -menetelmien monipuolisia sovelluksia farmakologiassa käsiteltävien kohteiden osalta. Lisäksi käsitellään joitakin in silico -menetelmien etuja ja haittoja verrattuna in vitro- ja in vivo -menetelmiin farmakologisessa tutkimuksessa. Johtopäätöksemme on, että in silico -farmakologian paradigma on meneillään ja tarjoaa runsaasti mahdollisuuksia, jotka auttavat uusien kohteiden löytämisessä ja johtavat lopulta yhdisteisiin, joilla on ennustettu biologinen aktiivisuus näille uusille kohteille.

**Tulos**

In silico -farmakologia lääkkeiden löytämisessä: sovellukset kohteisiin ja sen ulkopuolelle.

**Esimerkki 1.3177**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia innovaatioiden diffuusion periaatteiden merkitystä infektioiden ehkäisy- ja valvontaohjelman käyttöönotossa Kiribatin tasavallassa, joka on pieni- ja keskituloinen maa. Menetelmät: Tapaustutkimusmenetelmää käytettiin tarkastelemaan ja kontekstualisoimaan analyysia siitä, miten Kiribatin tasavalta otti käyttöön IPCP-ohjelman vuosina 2003-2010. Tietoja kerättiin useista eri lähteistä, kuten puolistrukturoiduista haastatteluista, IPCP-asiakirjoista, ohjelman arvioinnista ja terveydenhuollon työntekijöiden kyselystä. Aineisto analysoitiin teemoittain ja käytettiin kuvailevia tilastoja, jos se oli tutkimuksen suunnittelun kannalta tarkoituksenmukaista. Tulokset: Todettiin, että oma-aloitteinen toimintojen ja kannustimien eteneminen on johtanut kattavan yhdennetyn terveydenhoitoprosessin menestyksekkääseen käyttöönottoon. Prosessi noudatti Everett Rogersin kuvaamaa klassisen innovaatioiden diffuusion vaihemallia organisaatioissa. Päätelmät: Tämä tapaustutkimus havainnollistaa, miten kattava yhdennetty kuluttajansuoja- ja kuluttajansuojapolitiikka voidaan ottaa käyttöön vähävaraisessa maassa, jossa ulkopuolisten tahojen osallistuminen on vähäistä. Siinä yksilöidään keskeisiä kannustimia, mahdollisuuksia ja toimia, jotka voitaisiin ottaa käyttöön ja toteuttaa samalla tavalla myös muissa LMI-maissa.

**Tulos**

Menestys Etelä-Tyynellämerellä: tapaustutkimus infektioiden ehkäisy- ja valvontaohjelman onnistuneesta levittämisestä.

**Esimerkki 1.3178**

Katsauksen tarkoitus - Viime vuosina on löydetty uusia hengitystieviruksia ja kehitetty uusia molekyylidiagnostisia testejä, jotka parantavat ymmärrystä hengitystievirusinfektioista. Tässä artikkelissa tarkastellaan näiden virusten muuttuvaa epidemiologiaa hematopoieettisten kantasolujen ja kiinteiden elinten siirron jälkeen. Viimeaikaiset havainnot - Hengitystieviruksia havaitaan usein elinsiirron saaneilla. Viime vuosikymmenen aikana on löydetty tai ilmaantunut useita uusia viruksia, kuten ihmisen metapneumovirus, ihmisen bocavirus, uudet ihmisen koronavirukset ja rinovirukset, ihmisen polyomavirukset ja uusi vuoden 2009 influenssa A/H1N1 -pandemian kanta. Näiden virusten mahdollisuus aiheuttaa alempien hengitysteiden infektioita elinsiirron jälkeen vaihtelee, ja se on suurin ihmisen metapneumoviruksen ja H1N1-influenssan osalta, mutta näyttää olevan rajallinen muiden uusien virusten osalta. Hematopoieettisten ja kiinteiden elinten siirtoelinten vastaanottajien akuutit ja pitkäaikaiset komplikaatiot ovat aktiivisia tutkimusalueita. Yhteenveto - Hengitysteiden virusinfektiot aiheuttavat usein merkittävää sairastuvuutta elinsiirron jälkeen, ja siksi ne ovat kliinisesti ja epidemiologisesti erittäin kiinnostavia. Kun uusia viruksia löydetään ja herkempiä diagnostisia menetelmiä kehitetään, on hyvin suunnitelluilla kliinisillä tutkimuksilla selvitettävä uusien hengitystievirusten täysi vaikutus elinsiirron saaneisiin.

**Tulos**

Hengitystievirusinfektioiden muuttuva epidemiologia verisolusiirron saaneilla ja kiinteän elimen siirron saaneilla potilailla

**Esimerkki 1.3179**

HIV-1 gp41:n N-terminaalisen heptad-toiston (NHR) peptidien N-terminaalisen heptad-toiston (NHR) isopeptidisidoksilla sidotut kolmisäikeiset kierteet on suunniteltu de novo -apuaineilla ohjaamaan paikan päällä tapahtuvaa trimerisoitua ristisilloitusta. Isopeptidisiltojen läsnäolo rationaalisesti suunnitelluissa trimerisaatiomotiiveissa takaa poikkeuksellisen vakauden, joka kestää termistä ja kemiallista denaturointia. Tämän tuloksena nämä erittäin stabiilit ja hyvin taitetut trimeeriset kierteet ohjaavat ja tuottavat proteolyysiä kestäviä ja huomattavan voimakkaita N-peptidikimeerisiä trimeerejä, joilla on HIV-1-fuusiota estävä aktiivisuus matalalla nanomolaarisella alueella, mikä on paljon tehokkaampaa kuin vastaavilla strukturoimattomilla N-peptidimonomeereillä ja saavuttaa kliinisesti käytetyn T20-peptidin (enfuvirtidi) tehon. Näin ollen näitä isopeptidisidoksilla ristisilloitettuja de novo -kierukoita voidaan käyttää myös houkuttelevina runkoina NHR-trimeerien eristämiseksi muista luokan I vaipallisista viruksista terapeuttisia toimenpiteitä varten. Lisäksi tätä isopeptidisilta-kiinnitysstrategiaa voitaisiin laajentaa niin, että sillä voitaisiin rakentaa erittäin stabiileja proteiineja, jotka häiritsevät tiettyjä biologisia prosesseja.

**Tulos**

De novo -suunnittelu isopeptidisidoksiin sidottuja kolminkertaisia kierteisiä käämejä varten, jotka kestävät poikkeuksellisen hyvin taittumista ja proteolyysiä: merkitys viruslääkkeiden kehittämisessä †

**Esimerkki 1.3180**

Suuri osa koirista kärsii hengitystiesairauksista, kun ne sijoitetaan kenneleihin lomalle tai uudelleensijoitukseen. Mycoplasma cynos -bakteerin merkitystä koirien tarttuvien hengitystiesairauksien aiheuttajana tutkittiin tutkimalla koirien serologista vastetta kyseiselle organismille niiden tullessa suureen uudelleensijoituskenneliin. Neljäkymmentäkaksi paritettua koirien seeruminäytettä (21 päivän välein) tutkittiin M. cynos -vasta-aineiden varalta Western blotting -menetelmällä. Vasta-aineiden kehittyminen seerumissa oli yhteydessä samana ajanjaksona todettuihin kliinisiin sairauksiin. Kuudessakymmenesseitsemässä prosentissa koirista M. cynos -bakteerin vasta-aineiden määrä kasvoi vähintään kaksinkertaiseksi kolmen ensimmäisen viikon aikana kennelissä. Reaktiivisuus 45 kDa:n antigeenin kanssa oli hallitsevaa. Positiivisen serologisen reaktion osoittaneista koirista 80 prosentilla oli kliininen hengitystiesairaus, kun taas 20 prosenttia pysyi terveenä. Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että M. cynos -bakteerille saatu vasta-ainevaste on yleinen uudelleensijoituskoirilla ja että se on positiivisessa yhteydessä kliinisen hengitystiesairauden kehittymiseen. #

**Tulos**

Serologinen näyttö Mycoplasma cynos -infektiosta koiran tarttuvassa hengitystiesairaudessa.

**Esimerkki 1.3181**

Danhong-injektio (DHI) on laajalti käytetty kiinalainen Materia Medica -standardoitu tuote iskeemisen enkefalopatian ja sepelvaltimotaudin kliiniseen hoitoon. DHI:n kahdeksan luonnollisen komponentin sitoutumista naudan seerumin albumiinin (BSA) välille tutkittiin fluoresenssispektroskopiatekniikalla ja molekyylidockauksella. Tulosten mukaan salvianolihappo B:n ja hydroksisafloorikeltaisen A:n sammutusprosessi oli staattinen sammutusprosessi analysoimalla sammutustietoja Stern-Volmerin yhtälön, muunnetun Stern-Volmerin yhtälön ja muunnetun Scatchardin yhtälön avulla. Samaan aikaan syringiini (Syr) lisäsi BSA:n fluoresenssia, ja tiedot analysoitiin Lineweaver-Burk-yhtälön avulla. Molekyylinen telakointi osoitti, että kaikki nämä luonnolliset komponentit sitoutuvat seerumin albumiiniin paikassa I. SaB:n kilpailukykykokeet vahvistivat molekyylidockaustutkimusten tuloksen, joka koski varfariinin syrjäyttämistä SaB:llä. Näiden tutkimusten perusteella valitsimme SaB:n tutkimuskohteeksi, koska sillä oli voimakkain sitoutumiskyky BSA:han, ja tutkimme DHI:ssä rinnakkain esiintyvien monikomponenttien vaikutusta SaB-BSA-sidontajärjestelmän komponenttien väliseen vuorovaikutukseen. Näiden luonnollisten komponenttien osallistuminen DHI:hen vaikutti SaB-BSA-järjestelmän komponenttien väliseen vuorovaikutukseen. Näin ollen, kun DHI:tä käytetään nisäkkäillä, SaB vapautuu seerumin albumiinista nopeammin kuin yksinään käytettynä. Tämä työ tarjoaisi uuden koepohjan perinteisen kiinalaisen lääketieteen yhteensopivuuden tieteellisen periaatteen paljastamiseksi.

**Tulos**

Danhong-injektion (DHI) luonnollisten komponenttien ja seerumin albumiinin (SA) välinen vuorovaikutus ja rinnakkaisten monikomponenttien vaikutus SaB-BSA-sidontajärjestelmään: Fluoresenssi- ja molekyylidocking-tutkimukset.

**Esimerkki 1.3182**

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. 852 - Pään ja/tai vartalon vapina. - Nykiminen. - Vapina on koko kehon tai sen osan tahaton, rytminen, värähtelevä liike. Se johtuu vastavuoroisesti hermostuneiden, antagonististen lihasten vuorottelevasta tai synkronisesta supistumisesta. - Hermoston (keskus- ja ääreishermoston) ja lihasten sairaudet voivat aiheuttaa vapinaa, tärinää tai nykimistä. - Yleensä vapina, jonka amplitudi on suurentunut ja taajuus hitaampi (karkea vapina), liittyy pikkuaivojen sairauksiin. Vapina, jonka amplitudi on pienentynyt ja taajuus on nopeampi (hienovapina), liittyy keskushermoston diffuusiin sairauteen tai lihasheikkouteen. - Vapinalla voi olla erilaisia amplitudeja (liikkeen aikana kuljettu matka) ja taajuuksia (kuinka nopea vapina on).

**Tulos**

39. Kissa, jolla on vapinaa tai nykimistä Vapinaa tai nykimistä aiheuttavat sairaudet KOVIN VAPINAINEN VAPINA JA NYKIMINEN (TAVOITTEELLINEN)

**Esimerkki 1.3183**

Cryptosporidium-lajit ovat kokkidien loisia, joilla on suuri kyky lisääntyä ja levitä. Useiden lajien tiedetään tartuttavan tuotantoeläimiä, vaikka kryptosporidioosin taloudellinen merkitys riippuu suuresti isäntälajista. Tässä asiakirjassa tarkastellaan kryptosporidioosi-infektioiden vaikutuksia kotieläimissä ja siipikarjassa. Eri tuotantoeläinten osalta kuvataan esiintyvät Cryptosporidium spp. sekä niiden kliiniset ja patologiset ominaisuudet ja vuorovaikutukset muiden patogeenien kanssa. Lisäksi mainitaan taudin esiintyvyyttä, leviämistä ja epidemiologiaa koskevat tiedot ja kuvataan kryptosporidioosiin liittyvät taloudelliset menetykset kussakin isäntäeläimessä. Kryptosporidioosi näyttää olevan ongelma lähinnä vastasyntyneillä märehtijöillä. Cryptosporidium parvumia pidetään tärkeänä tekijänä vasikoiden, karitsojen ja vuohien vastasyntyneiden ripulioireyhtymän etiologiassa, mikä aiheuttaa huomattavia suoria ja epäsuoria taloudellisia menetyksiä. Lintujen kryptosporidioosi on siipikarjan uusi terveysongelma, joka liittyy kanojen ja muiden kanalintulajien hengitystiesairauksiin sekä kalkkunoiden ja viiriäisten suolistosairauksiin. Koska tehokkaita lääkkeitä on vain rajoitetusti saatavilla, kryptosporidioosin torjunta perustuu pääasiassa hygieniatoimenpiteisiin ja hyvään hoitoon. #

**Tulos**

Katsaus kryptosporidioosin merkitykseen tuotantoeläimissä

**Esimerkki 1.3184**

Uuden koronaviruksen (SARS-CoV-2) aiheuttama tartunta on saanut pandemian mittasuhteet, ja se on vaikuttanut muutamassa viikossa yli 160 maahan. Vaikka Kolumbiassa on pantu täytäntöön kansallisen hallituksen vahvistamat säännöt, on olemassa suuri huoli sekä kuolleisuudesta että terveydenhuoltojärjestelmän rajallisista valmiuksista vastata tehokkaasti tartunnan saaneiden potilaiden tarpeisiin. Jos oletetaan, että SARS-CoV-2-tartunnan saaneiden kuolleisuusaste Kolumbiassa on 0,6 prosenttia (Latinalaisen Amerikan maista maaliskuussa 18 raportoitujen tietojen keskiarvo) (taulukko 1), kuolemantapausten määrä voi olla 16 ja 243 yhden tai kahden viikon aikana. Nämä arviot poikkeavat huomattavasti Espanjan ja Italian kaltaisissa maissa todetuista arviosta, joissa COVID-19-tapausten kuolleisuusaste on yli 8 prosenttia (Italian tapaus), sekä tehohoitoa tarvinneiden potilaiden prosenttiosuudesta, joka on vaihdellut 9-11 prosenttiin potilaista Välimeren alueen Euroopan maissa. Nämä erot voidaan selittää seuraavilla tekijöillä: a) riskiväestön osuus (yli 60-vuotiaat); b) suurempi epidemiologinen altistuminen viruksen aiheuttamille hengitystieinfektioille, johon liittyy maantieteellisistä ja ilmasto-olosuhteista johtuva tiheämpi altistuminen; c) viruksen vähäisempi leviäminen trooppisella vyöhykkeellä; ja d) aikaisemmat ennaltaehkäisevät toimenpiteet SARS-CoV-2-infektion leviämisen rajoittamiseksi. Näin ollen on mahdollista todeta, että tilanne tässä maassa on erilainen kuin Euroopan Välimeren alueella ja että Kolumbian lopputulokset voivat poiketa Espanjan ja Italian tuloksista. \* Vastaava kirjoittaja. Street 67 # 53 -108 toimisto 2-118,

**Tulos**

COVID-19 Kolumbiassa. Olemmeko me erilaisia, kuten Eurooppa?

**Esimerkki 1.3185**

Aktivoituneissa makrofageissa ja neutrofiileissä tapahtuvan hapettumisen aiheuttamat reaktiiviset happilajit (ROS) ja reaktiiviset typpilajit (RNS) aiheuttavat hapetusstressin aiheuttamia sairauksia. Kversetiini on flavonoidi, jota esiintyy luonnostaan kasveissa ja jota käytetään laajalti ravintolisänä sen antioksidanttisten ja anti-inflammatoristen ominaisuuksien vuoksi. Tässä tutkimuksessa selvitimme kversetiinin ja kversetiiniin liittyvien flavonoidien, kuten kversitriinin, antioksidanttisia aktiivisuuksia ja vaikutusmekanismeja zymosaanin indusoimissa makrofageissa, isoquercitrin, kversetiini 3-O-β-(2′′-galloyyli)rhamnopyranosidi (QGR) ja kversetiini 3-O-β-(2′′-galloyyli)glukopyranosidi (QGG) sekä QGR:n ja QGG:n rakennusosana toimiva gallushappo. QGR:llä ja QGG:llä oli vahvempi antioksidanttinen vaikutus kuin kversetiinillä, kun taas kversitriinillä, isokversitriinillä ja galliinihapolla oli heikko antioksidanttinen vaikutus, jota arvioitiin 2,2-difenyyli-1-pikryylihydrazyylin (DPPH) radikaalien puhdistusvaikutuksella, superoksidin tuotannolla, superoksidin puhdistusvaikutuksella, typpioksidin (NO) tuotannolla, peroksinitriitin (ONOO -) puhdistusvaikutuksella ja myeloperoksidaasi (MPO) -aktiivisuudella. Mekanismien osalta kversetiiniä sisältävät flavonoidit QGR ja QGG kohdistuivat kversetiiniin verrattuna eri tavoin NF-κB-signalointireittiin, joka esti NF-κB-kompleksin DNA-sitoutumisaktiivisuutta vaikuttamatta IκBα:n hajoamiseen ja fosforylaatioon sekä NF-κB:n fosforylaatioon. Lisäksi QGR ja QGG estivät CRE:n ja aktivaattoriproteiinin (AP-1) transkriptionaalista aktiivisuutta ja JNK-fosforylaatiota estämällä cAMP/proteiinikinaasi A:n (PKA) ja proteiinikinaasi C:n (PKC) signalointia eri tavalla kuin kversetiini. Tuloksemme osoittivat, että vaikka QGR:llä ja QGG:llä oli vahvempi antioksidanttivaikutus kuin kversetiinillä makrofageissa, niiden vaikutusmekanismit NF-κB-, PKA- ja PKC-signalointireittien osalta olivat erilaiset. al..,

**Tulos**

Kversetiinin ja sen rakenteellisesti sukua olevien aineiden suhteelliset antioksidanttiset vaikutukset ja niiden vaikutukset NF-κB/CRE/AP-1-signalointiin hiiren makrofageissa.

**Esimerkki 1.3186**

Newcastlen tautiviruksen (NDV) hemagglutiininneuraminidaasi (HN) on monitoiminen proteiini, jolla on sekä reseptorin tunnistus- että neuraminidaasiaktiivisuus. Fuusioproteiini (F-proteiini) on tyypin I kalvoglykoproteiini, joka välittää viruksen kuoren yhdistymistä isäntäsolun kalvoon. Vaikka HN- ja F-proteiinien toimintoja on tutkittu hyvin, HN- ja F-geenien synonyymisen koodonikäytön vinoutumista ja nukleotidikoostumusta muokkaavia tekijöitä on kuitenkin raportoitu vain vähän. Tutkimuksessamme analysoimme synonyymistä koodoninkäyttöä käyttämällä 69 NDV:n HN- ja F-geeniä. Yleinen korrelaatio emäskoostumuksen ja koodonien käytön vinoutuman välillä viittaa siihen, että mutaatiopaine, ei niinkään luonnollinen valinta, on tärkein tekijä, joka määrittää koodonien käytön vinoutuman HN- ja F-geeneissä. Lisäksi myös muut tekijät, kuten aromaattisuus ja hydrofobisuus, vaikuttavat HN- ja F-geenien väliseen kodoninkäytön vaihteluun. Tämä tutkimus on tähän mennessä kattavin analyysi NDV:n HN- ja F-geenien kodonien käyttötavoista ja antaa perustiedot kodonien käytön poikkeavuuden mekanismeista.

**Tulos**

Newcastlen tautiviruksen hemagglutiniini-neuraminidaasi (HN) -geenin ja fuusioproteiinigeenin (F) synonyymisen koodonin käytön analyysi

**Esimerkki 1.3187**

Taustaa: Se, että ihmisen raivotautitapauksia esiintyy usein Kaakkois-Kiinassa, korostaa laboratoriopohjaisen seurannan puutetta ja kehottaa tarkastelemaan uudelleen tämän eläimen mahdollista merkitystä raivotaudin leviämisessä. Sen määrittämiseksi, vaikuttavatko mäyrät todella ihmisten ja koirien raivotautitapauksiin ja mikä on mäyrän aiheuttaman raivotautitapauksen mahdollinen alkuperä alueella, tehtiin aktiivinen raivotautitutkimus, jossa määritettiin raivotautitartuntojen esiintymistiheys ja seroprevalenssi koirilla ja mäyrillä. Menetelmät: Kaakkois-Kiinassa sijaitsevissa Zhejiangin, Jiangxin ja Anhuin maakunnissa tehtiin takautuva tutkimus raivotautiepidemioista. Mäyräkoirien ja koirien aivokudokset tutkittiin fluoresoivalla vasta-ainetestillä. Rabiesvirus eristettiin ja sekvensoitiin fylogeneettistä analyysia varten. Mäyräkoirien ja koirien seerumit titrattiin raivotautiviruksen neutraloivilla vasta-aineilla (VNA-testi). Mäyräkoirien raivotautiserokonversio oli suurempi kuin koirien raivotautiserokonversio endeemisellä alueella, ja kerätyissä näytteissä se oli enimmillään 95 prosenttia. Yhdeksän frettimäyrään liittyvää raivotautivirusta eristettiin, sekvensoitiin ja ryhmiteltiin fylogeneettisesti erilliseksi ryhmäksi. Nukleotidisekvenssi osoitti 99,4-99,8 prosentin homologisuutta frettimäyräkoiran isolaattien sisällä ja 83-89 prosentin homologisuutta koiran isolaattien kanssa nukleoproteiini- ja glykoproteiinigeenien osalta samoilla raivotaudin endeemisillä alueilla. Päätelmät: Tietomme viittaavat siihen, että frettimäyrän aiheuttama raivotauti on todennäköisesti muodostunut itsenäisenä, koirista peräisin olevana taudinkuvana Kaakkois-Kiinan pitkäaikaisen raivotautitartunnan aikana. FB-raivotaudin mahdollinen merkitys kansanterveydelle on edelleen epäselvä. Frettimäyrän puremien hallinnan, raivotautitietoisuuden ja -torjunnan olisi kuitenkin oltava välitön tarve asiaan liittyvillä alueilla.

**Tulos**

Mäyräkoiran raivotaudin alkuperä ja sen uudelleenarvioitu merkitys raivotaudin mahdollisena tartuntalähteenä Kaakkois-Kiinassa.

**Esimerkki 1.3188**

Taustaa: Moniresistenttien (MDR) patogeenien aiheuttamat infektiot johtavat huonoihin potilastuloksiin tehohoitoyksiköissä. Kosketusvarotoimet ovat tarpeen MDR-patogeenien leviämisen vähentämiseksi. Ympäröivän ympäristön merkitystä ei kuitenkaan tunneta hyvin. Tutkimme teho-osaston siirron vaikutuksia MDR-hengitystiepatogeenien havaitsemisasteeseen ja potilastuloksiin. Menetelmät: Teho-osastolle ennen ja jälkeen siirron otetut potilaat analysoitiin takautuvasti. Potilaiden perusominaisuudet, havaittujen hengitystiepatogeenien tyypit, käytetyt antibiootit ja potilastulokset mitattiin. Tulokset: Mukaan otettiin yhteensä 463 aikuispotilasta, jotka otettiin teho-osastolle 4 kuukautta ennen ja jälkeen muuton. Heistä 234 oli otettu teho-osastolle ennen siirtoa ja 229 sen jälkeen. Lähtötilanteen ominaisuudet, kuten ikä, sukupuoli ja taustalla olevat sairaudet, eivät eronneet näiden kahden ryhmän välillä. Siirron jälkeen MDR-hengitystiepatogeenien ilmaantuvuus laski 90,0 tapauksesta 68,8 tapaukseen 1000 potilaspäivää kohti, mutta ero oli tilastollisesti merkityksetön. Kolistiinin käyttö väheni merkittävästi 53,5 päivästä (95 prosentin luottamusväli [CI], 20,3-86,7 päivää) 18,7 päivään (95 prosentin CI, 5,6-31,7 päivää). Lisäksi sairaalassaoloaika lyheni merkittävästi 29 päivän mediaanista (interkvartiiliväli [IQR], 14-50 päivää) 21 päivään (IQR, 11-39 päivää). Päätelmät: MDR-hengitystiepatogeenien havaitsemisasteet eivät eronneet merkittävästi toisistaan ennen teho-osaston siirtoa ja sen jälkeen. Teho-osaston siirto voisi kuitenkin auttaa vähentämään antibioottien käyttöä MDR-patogeeneja vastaan ja parantamaan potilastuloksia.

**Tulos**

Tehohoitoyksikön siirtäminen ja sen vaikutus moniresistentteihin hengitysteiden mikro-organismeihin

**Esimerkki 1.3189**

Taustaa: Tämä havainto on johtanut siihen, että on alettu tutkia tiettyjen hengitystievirusten, kuten rinovirusten ja hengitystieinfektioviruksen, mahdollista syy-yhteyttä astman kehittymiseen. Monet hengitystievirukset ja -bakteerit aiheuttavat kuitenkin samankaltaisia hengitystieoireita, ja on mahdollista, että astman tärkeät riskitekijät ovat pikemminkin taustalla oleva alttius infektioille ja liioiteltu reaktio tällaisiin laukaiseviin tekijöihin kuin tietty laukaiseva tekijä. Tavoite: Pyrimme tutkimaan varhaislapsuuden tiettyjen infektioiden ja astman kehittymisen välistä yhteyttä myöhemmin lapsuudessa. Menetelmät: Kolmesataa kolmetoista lasta seurattiin prospektiivisesti Kööpenhaminan prospektiivisessa lapsuusiän astmatutkimuksessa (Copenhagen Prospective Studies of Asthma in Childhood 2000), jossa oli mukana korkean riskin syntymäkohortti. Yhdeksän hengitystievirustyyppiä (respiratory syncytial virus, rinovirukset, muut pikornavirukset, koronavirukset 229E ja OC43, parainfluenssavirukset 1-3, influenssavirukset AH1, AH3 ja B, ihmisen metapneumovirus, adenovirukset, ja bocavirus) ja kolme patogeenista hengitystiebakteeria (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ja Moraxella catarrhalis) tunnistettiin hengitysteiden eritteistä, joista otettiin näytteitä hankalien keuhko-oireiden aikana kolmen ensimmäisen elinvuoden aikana. Astma määritettiin 7 vuoden ikään mennessä. Tulokset: Mukauttamattomissa analyyseissä kaikki hankalien keuhko-oireiden aikana tunnistetut virukset ja patogeeniset bakteerit olivat yhteydessä lisääntyneeseen astmariskiin 7-vuotiaana, ja kaikkien virusten ja patogeenisten bakteerien kertoimien suhde oli samanlainen. Hengitystiejaksojen esiintymistiheyden korjaamisen jälkeen erityiset aiheuttajat eivät enää olleet yhteydessä astmaan. Päätelmät: Hengitystiejaksojen määrä ensimmäisinä elinvuosina, mutta ei tietty viruksen aiheuttama laukaiseva tekijä, oli yhteydessä astman myöhempään kehittymiseen. Tämä viittaa siihen, että tulevissa tutkimuksissa olisi keskityttävä alahengitystieinfektioiden alttiuteen ja liioiteltuun vasteeseen yleensä eikä niinkään tiettyyn laukaisevaan tekijään. (J Allergy Clin Immunol 2015;136:81-6.)

**Tulos**

Varhaislapsuuden hengitystieinfektioiden ja myöhemmän astman välinen yhteys on riippumaton virustyypistä.

**Esimerkki 1.3190**

Seuraavia kuutta rotaviruksen osoittamismenetelmää ihmisen ulostenäytteistä verrattiin: elektronimikroskopia, immunoelektronimikroskopia, immunofluoreseenssi soluviljelmässä, kaksi entsyymi-immunomääritystä (Rotazyme, Enzygnost) ja lateksiagglutinaatiotesti (Rotalex). Näytteet kerättiin 112 ripulista kärsivältä lapselta. Eri määritysten suhteellinen herkkyys ihmisen rotavirukselle oli seuraava: elektronimikroskopia 84 %, immunofluoresenssi 86 %, Rotalex 88 %, Rotazyme 89 %, immuunielektronimikroskopia 93 % ja Enzygnost 98 %. Tulostemme mukaan Enzygnost on herkin menetelmä, mutta Rotalex on arvokkaampi seulottaessa pieniä määriä ulostenäytteitä. Kummassakaan entsyymi-immunomäärityksessä tai Rotalexissa ei havaittu vääriä positiivisia tuloksia.

**Tulos**

Kuuden menetelmän vertailu ihmisen rotaviruksen osoittamiseksi ulosteesta

**Esimerkki 1.3191**

Taustaa. Mannoosia sitova lektiini (MBL) on kuvioita tunnistava molekyyli, joka toimii isännän ensimmäisenä puolustuslinjana. Pandemiallinen H1N1-influenssa A -virus (pdmH1N1) aiheutti massiivisen tartunnan vuonna 2009, ja se leviää tällä hetkellä maailmanlaajuisesti. Lintuinfluenssa A H9N2 (H9N2/G1) -virus on tartuttanut ihmisiä, ja siitä voi tulla seuraava pandemiavirus. MBL:n antiviraalista toimintaa ja immunomodulatorista roolia pdmH1N1- ja H9N2/G1-virusinfektiossa ei ole tutkittu. Menetelmät. Tässä tutkimuksessa käytettiin MBL:n villityyppisiä (WT) ja MBL:n knockout (KO) -hiirimalleja MBL:n roolin tutkimiseksi pdmH1N1- ja H9N2/G1-virusinfektiossa. Tulokset. Tutkimuksemme osoitti, että in vitro MBL sitoutuu pdmH1N1- ja H9N2/G1-viruksiin todennäköisesti MBL:n hiilihydraattitunnistusalueen kautta. Villityyppiset hiiret kehittivät vakavamman taudin, mistä osoituksena oli suurempi painonlasku kuin MBL KO -hiirillä influenssavirusinfektion aikana. Lisäksi MBL WT -hiirillä oli lisääntynyt proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien tuotanto MBL KO -hiiriin verrattuna, mikä viittaa siihen, että MBL voi lisätä tulehdusreaktioita, jotka voivat mahdollisesti pahentaa pdmH1N1- ja H9N2/G1-virusinfektioita. Päätelmät. Tutkimuksemme antoi ensimmäisen in vivo -näytön siitä, että MBL voi olla riskitekijä pdmH1N1- ja H9N2/G1-infektioiden aikana säätelemällä proinflammatorista vastetta.

**Tulos**

Mannoosia sitova lektiini vaikuttaa haitalliseen tulehdusreaktioon pandemian H1N1- ja lintujen H9N2-infektiossa.

**Esimerkki 1.3192**

Apoptoosilla on oletettu olevan tärkeä rooli kissan tarttuvan vatsakalvotulehdusviruksen (FIPV) infektion aikana, mutta sen mekanismia ei ole vielä hyvin tunnettu. Tässä tutkimuksessa keskitytään FIPV-infektoituneiden solujen apoptoosiin ja transkriptioprofiilien profilointiin CRFK-solujen in vitro -infektion jälkeen FIPV 79-1146 WSU:lla. Virtaussytometriaa käytettiin solukuoleman määrittämiseksi ensimmäisten 42 tunnin aikana infektion jälkeen (hpi). FIPV-infektoituneissa soluissa tapahtui varhainen apoptoosi 9 hpi (p \ 0,05), jota seurasi myöhäinen apoptoosi 12 hpi (p \ 0,05) ja nekroosi 24 hpi (p \ 0,05). Seuraavan sukupolven sekvensointi suoritettiin 9 hpi:n ja kontrollin infektoimattomille soluille Illumina-analysaattorilla. FIPV vaikutti yhteensä 4546 geeniin (2229 alasreguloitua ja 2317 ylösreguloitua) 17 soluprosessista, 11 molekyylitoiminnosta ja 130 mahdollisesta biologisesta reitistä. Apoptoosiprosessiin osallistui todennäköisesti 131 geeniä apoptoosiklusterista (80 alasreguloitua ja 51 ylösreguloitua) sekä apoptoosin, p53:n, p38 MAPK:n, VEGF:n ja kemokiinien/sytokiinien signaalireittien lisääntyminen. Kuuden geenin (RASSF1, BATF2, MAGEB16, PDCD5, TNFa ja TRAF2) ekspressio ja TNFa-proteiinipitoisuus analysoitiin RT-qPCR:llä ja ELISA:lla eri ajankohtina. Sekä pro-apoptoottisten (esim. PDCD5) että anti-apoptoottisten (esim. TRAF2) pro-apoptoottisten (esim. PDCD5) ja anti-apoptoottisten (esim. TRAF2) proteiinien ylöspäin suuntautuvaa säätelyä havaittiin ensimmäisestä hpi:stä alkaen ja se jatkoi säätelyn purkamista apoptoosiprosessin aikana infektoituneissa soluissa.

**Tulos**

Apoptoosin transkriptiomekanismi kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen viruksen infektoimissa soluissa.

**Esimerkki 1.3193**

Biologiset hyökkäykset voivat aiheuttaa sekä tartuntatautiepidemian että pelkoa ja paniikkia. Epidemiologisia kolmioketjumalleja voidaan käyttää näiden molempien epidemiatyyppien esittämiseen. Yhdistämällä nämä kaksi kolmioketjua ehdotamme uutta nelisivuista pyramidimallia bioterrori-iskusta ja asianmukaisista ennaltaehkäisyn tasoista. Biologisten iskujen ensisijaisen torjunnan tulisi käsittää sekä terroristien että biologisten tekijöiden pääsyn estäminen alueelle. Ensisijaisen torjuntatason tulisi käsittää mahdollisten taudinaiheuttajien ja terroristien lähteiden sisäinen valvonta. Toissijaisen torjunnan tasolla olisi pyrittävä katkaisemaan sekä tartuntatautiepidemia että pelon ja paniikin aiheuttama epidemia. Tertiääriseen ennaltaehkäisyyn olisi kuuluttava hyökkäyksen jälkeisiä korjaustoimenpiteitä. Tämä on pääasiassa mielenterveysalan ammattilaisten tehtävä, ja he hoitavat ja kuntouttavat niitä, joihin pelon ja paniikin epidemia on vaikuttanut. Ehdotettu epidemiologinen malli voidaan sisällyttää koulutusohjelmiin, jotka koskevat bioterrori-iskujen havaitsemista ja niihin reagoimista kaikkialla maailmassa.

**Tulos**

Bioterrorismi - Epidemiatyypit, uusi epidemiologinen paradigma ja ennaltaehkäisyn tasot.

**Esimerkki 1.3194**

Ymmärtääksemme tarkemmin virusperäisen ripulin mekanismeja tutkimme ileaalista ionien kuljetusta in vitro suhteessa limakalvomuutoksiin ja epiteelin erilaistumiseen porsaiden tarttuvassa gastroenteriitissä, joka on invasiivinen virusperäinen suolitulehdus, jonka uskotaan vaikuttavan pääasiassa proksimaaliseen suolistoon. Infektoituneilla sioilla ripulin ollessa pahimmillaan lyhytaikainen ileaaliepiteeli ei pystynyt aktiivisesti kuljettamaan Na+:aa ja Cl-:aa, ja glukoosivälitteisessä Na+ -kuljetuksessa oli vikaa. Cl-sekretorinen vaste teofylliinille säilyi ehjänä. Johtokykymittaukset osoittavat, että parasellulaarinen läpäisevyys voi olla alentunut ja transsellulaarinen kuljetus voi olla muuttunut. Kuljetusmuutosten aikaan havaittiin limakalvovaurio, jolle oli ominaista villuksen tylsistyminen, kryptojen hyperplasia ja villusepiteelin epiteelissä olevat epäkypsät kryptatyyppiset enterosyytit, joilla oli puutteellinen disakkaridaaasi- ja (Na+, K+)A TPaasiaktiivisuus mutta runsaasti tymidiinikinaasia. Tässä invasiivisessa suolitulehduksessa esiintyvän ripulin tärkeimpien tekijöiden tarkastelussa on otettava huomioon paitsi muuttunut limakalvon toiminta ja erilaistuminen myös suoliston, myös ileumin, joka on suolen tärkein nesteen imeytymiskohta, vaurioitumisen laajuus.

**Tulos**

Virusperäisen suolitulehduksen ripulin taustatekijät Ionikuljetuksen ja suolen epiteelimuutosten merkitys porsaiden tarttuvassa gastroenteriitissä

**Esimerkki 1.3195**

Rotavirus NSP2 on runsas ei-rakenteellinen RNA:ta sitova proteiini, joka on välttämätön kaksisäikeisen RNA-genomin replikaatiota tukevien virustehtaiden muodostamisessa. NSP2 esiintyy infektoituneessa solussa stabiileina donitsinmuotoisina oktameereina, jotka edustavat kahden tetrameerin pyrstö-häntä-vuorovaikutusta. Kunkin oktameerin pinnan poikki viistosti ulottuu neljä erittäin perustavaa uraa, jotka toimivat yksijuosteisen RNA:n sitoutumiskohteina. Kunkin monomeerin N- ja C-terminaalisten domeenien välissä on syvä sähköpositiivinen rako, joka sisältää katalyyttisen kohdan, joka hydrolysoi minkä tahansa NTP:n γ-β-fosfoanhydridisidoksen. Katalyyttinen kohta on samankaltainen kuin histidiinikolmion (HIT) nukleotideja sitovien proteiinien perheessä. Koska urat ja raot ovat lähellä toisiaan, tutkimme mahdollisuutta, että uran RNA:ta sitova aktiivisuus edistää RNA:n 5′-trifosfaattiosuuden asettumista raon sisään ja sitä seuraavaa sen γ-β-fosfoanhydridisidoksen hydrolyysiä. Tuloksemme osoittavat, että NSP2 hydrolysoi γP:tä RNA:sta ja NTP:stä Mg 2+ -riippuvaisten toimintojen avulla, jotka etenevät samankaltaisilla reaktionopeuksilla, edellyttävät katalyyttistä His 225 -jäämää ja tuottavat fosforyloituneen välituotteen. Kilpailumääritykset osoittavat, että vaikka molemmat substraatit pääsevät aktiiviseen kohtaan, RNA on ensisijainen substraatti, koska sillä on suurempi affiniteetti oktameeriin. NSP2:n RTPaasiaktiivisuus voi selittää 5′-terminaalisen γP:n puuttumisen dsRNA-genomin dsRNA-segmenttien (-) säikeistä. Tämä on ensimmäinen raportti HIT:n kaltaisesta proteiinista, jolla on monikäyttöinen katalyyttinen kohta, joka pystyy ottamaan vastaan sekä NTP:tä että RNA:ta γP-hydrolyysin aikana.

**Tulos**

Rotaviruksen NSP2-oktameerin histidiinitriadin kaltainen motiivi välittää sekä RTPase- että NTPase-aktiviteetteja.

**Esimerkki 1.3196**

Tavoite: Valkosipuli on kasvi, jota on käytetty makuaineena, antimikrobisena ja ripulilääkkeenä. Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) on koronavirus. Saatavilla olevat rokotteet IBV:tä vastaan eivät pysty kattamaan uusia variantteja. Tässä tutkimuksessa arvioitiin valkosipuliuutteen estäviä vaikutuksia IBV:hen. Materiaalit ja menetelmät: Valkosipuliuutteen ainesosat havaittiin kaasukromatografialla. Tutkimus tehtiin neljällä ryhmällä alkion SPF-munia; ensimmäistä ryhmää käytettiin viruksen titraukseen; toinen ryhmä sai eri virustitrauksen ja vakiomäärän valkosipuliuutetta; kolmas ryhmä sai 10 -3 virustitrausta ja 8 tunnin kuluttua valkosipuliuutetta ja viimeinen ryhmä sai valkosipuliuutteen eri laimennoksia. Tulokset: Tulostemme perusteella toisessa ryhmässä IBV-rokotekanta (4/91) kaikissa titrauksissa ja M41 10 -2- ja 10 -3-titrauksissa ja kolmannessa ryhmässä molemmissa virusmuunnoksissa alkioindeksi (EI) kasvoi merkittävästi. Päätelmät: Valkosipuliuutteella oli estäviä vaikutuksia IBV:hen kanojen alkiossa. Please cite this paper as Mohajer Shojai T, Ghalyanchi Langeroudi A, Karimi V, Barin A, Sadri N. The Effect of Allium sativum (Garlic) extract on infectious bronchitis virus in specific pathogen free embryonic egg. Avicenna J Phytomed, 2016; 6 (4): 458-467.

**Tulos**

Allium sativum (valkosipuli) -uutteen vaikutus tarttuvaan keuhkoputkentulehdusvirukseen spesifisessä patogeenivapaassa alkionmunassa.

**Esimerkki 1.3197**

Taustaa: Influenssakauden aikana päivystyspoliklinikoille saapuu potilaita, jotka tulevat akuutisti satunnaisten päivystyskäyntien aikana. Päivystyspoliklinikan hoito on suurelta osin empiiristä, ja se tapahtuu usein ilman luotettavaa diagnostiikkaa, jota tarvitaan kohdennettujen hoitojen, turvallisen avohoitopotilaan kotiuttamisen tai sairaalahoitoon ottamisen mahdollistamiseksi. Tavoite: Arvioida influenssadiagnoosin vaikutusta lääkärin päätöksentekoon päivystyskäyntien aikana Cobas Liat ® -influenssa A + B -määrityksen avulla. Tutkimusasetelma: Prospektiivinen tutkimus, jossa arvioidaan nopean (< 30 min), käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) käyttävän influenssatestin vaikutusta lääkärin päätöksentekoon päivystyskäynneillä. Lääkärin vastauksissa määritettiin diagnoosia edeltävät ja sen jälkeiset hoitokurssit, jotka oli vahvistettava toissijaisella dokumentoinnilla sairauskertomuksessa. Lääkärin päätöksenteossa tapahtuneita muutoksia analysoitiin neljässä kliinisessä vaiheessa: (i) sisäänpääsy/poistumistilanne, (ii) lääketieteelliset toimenpiteet, (iii) viruslääkkeiden ja antibioottien määrääminen ja (iv) laboratoriotutkimukset. Tulokset: Influenssadiagnoosi muutti potilaan hoitokäytäntöjä suhteessa empiirisiin, diagnoosia edeltäviin suunnitelmiin 61 prosentissa tapauksista, mikä johti kustannussäästöihin 49 420-42 270 dollaria 143 potilaan ja 104 päivän aikana influenssakauden aikana, mikä merkitsi 200,40 dollarin kustannussäästöjä hoitokäynnillä. Yli 2000 päivystyskäynnin arvioinnin mukaan kustannussäästöt ovat yli 578 000 dollaria, mikä johtuu lykätyistä sisäänpääsyistä ja viruslääkkeiden määräämisen vähenemisestä. Cobas Liat ® -määrityksen avulla tehdyn päivystyspisteen influenssatestin herkkyys vastasi keskitettyä laboratoriotestausta, ja sen herkkyys oli 98,8 prosenttia ja spesifisyys 98,5 prosenttia. Päätelmät: Nopean RT-PCR-influenssatestauksen tarjoaminen päivystyspoliklinikoilla on käyttökelpoista ja sitä käytetään ohjaamaan potilaan hoitopäätöksiä. Influenssadiagnoosiin päivystyspoliklinikalla liittyvien tapahtumien kaskadin ymmärtäminen tuottaa kokonaiskustannussäästöjä, jotka kompensoivat päivystyspoliklinikkakohtaisen testauksen kustannukset.

**Tulos**

Kliininen päätöksenteko päivystysosastolla nopean PCR:n avulla: CLADE-tutkimusryhmän tulokset

**Esimerkki 1.3198**

Tarkoitus: Keskeistä hiirimallien sairauksien käytössä on kyky saada toistettavissa olevia tietoja. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää tekijät, jotka vaikuttavat vaihteluun hiirimallissamme, jossa tehdään ohutsuolen resektio (SBR). Menetelmät: Urospuoliset C57Bl/6-hiiret satunnaistettiin sham- tai 50 prosentin SBR-menetelmään. Tutkittiin asumismuodon (patogeenivapaa vs. tavanomainen asumismuoto), ravitsemuksen (rekonstruoitu jauhe vs. letkuruokintamuoto) ja suoliston morfologian korrelaatioiden vaikutusta geeniekspressiomuutoksiin. Tietojen analysoinnissa käytettiin moninkertaista lineaarista regressiomallinnusta tai yksisuuntaista varianssianalyysia. Tulokset: Patogeenittömillä hiirillä oli lähtötilanteessa merkittävästi lyhyemmät ileaaliset suolen suonikalvot ja niillä oli suurempi suolen suonikalvojen kasvu SBR:n jälkeen verrattuna hiiriin, jotka oli sijoitettu standardihuoneisiin. Ruokatyyppi ei vaikuttanut sopeutumiseen. Geeniekspressiomuutokset olivat johdonmukaisempia ja merkittävämpiä eristetyissä kryptasoluissa, jotka osoittivat adaptiivista kasvua verrattuna kryptoihin, jotka eivät syventyneet SBR:n jälkeen. Päätelmät: Hiirten pitäminen patogeenittomissa olosuhteissa ja geeniekspressioanalyysin rajoittaminen yksittäisiin eläimiin, joilla oli morfologista sopeutumista, parantaa tästä mallista saatujen tietojen herkkyyttä ja spesifisyyttä. Nämä parannukset minimoivat kokeellisen vaihtelun ja johtavat parempaan ymmärrykseen suoliston monimutkaisesta sopeutumisprosessista.

**Tulos**

Saadut kokemukset: hiiren ohutsuolen resektiomallin optimointi B,BB

**Esimerkki 1.3199**

Adeno-assosioituneen viruksen eri serotyyppeihin perustuvat vektorit ovat erittäin lupaavia ihmisen geeniterapiassa, koska ne ovat ainutlaatuisia kudostrooppisia ja immunologisesti erilaisia. Erityisen mielenkiintoinen ehdokas on AAV8, joka voi tehokkaasti ja nopeasti transdusoida monenlaisia kudoksia in vivo. AAV8:n transduktion taustalla olevien mekanismien selvittämiseksi käytimme hiivakaksoishybridianalyysejä seuloaksemme hiiren maksan komplementaarista DNA-kirjastoa sellaisten soluproteiinien löytämiseksi, jotka voivat olla vuorovaikutuksessa viruksen kapsidiproteiinien kanssa. Yhteensä saimme talteen noin 700 kloonia, jotka koostuvat yli 300 riippumattomasta geenistä. Sekvenssianalyysit paljastivat useita osumia yli 100 geenille, joista kaksi koodasi endosomaalisia kysteiiniproteaaseja kathepsiineja B ja L. Nämä kaksi proteaasia olivat myös fyysisesti vuorovaikutuksessa AAV2-kapsidin vastaavan osan kanssa hiivassa, mutta eivät AAV5:n kanssa. Osoitamme, että kathepsiinit B ja L ovat välttämättömiä nisäkässolujen tehokkaalle AAV2- ja AAV8-välitteiselle transduktiolle, ja dokumentoimme puhdistettujen kathepsiini B- ja L-proteiinien kyvyn sitoutua ja pilkkoa ehjiä AAV2- ja AAV8-partikkeleita in vitro. Nämä tiedot viittaavat siihen, että katekpsiinivälitteinen pilkkominen voi valmistella AAV-kapsidit myöhempää ydinkerroksen irrottamista varten, ja ne osoittavat, että seulonnassamme talteen otettujen lisägeenien analyysi voi auttaa selvittämään AAV8:n ja siihen liittyvien serotyyppien transduktion taustalla olevia mekanismeja tarkemmin.

**Tulos**

Kahden hybridin seulonta tunnistaa B- ja L-kateksiinit Adeno-assosioituneen viruksen 2 ja 8 päällysteen poistaviksi tekijöiksi.

**Esimerkki 1.3200**

Graniittimursketta, hiekkaa, riisin kuorta, pitkää vehnän olkea ja puulastuja verrattiin 60 naaraspuolisten lypsävasikoiden kuivikkeena. Vastasyntyneiden vasikoiden kasvua, terveyttä, stressi-indeksejä ja käyttäytymistä sekä kuivikkeen fyysisiä ominaisuuksia ja bakteerimääriä arvioitiin 42 päivän ajan elo-lokakuussa 2002. Vasikoiden keskimääräinen päivittäinen kasvu ja kuiva-aineen saanti eivät eronneet toisistaan kuiviketyypin perusteella, vaikka viikolla 2 riisinkuorella pidetyillä vasikoilla oli suurin kuiva-aineen saanti ja puulastuilla pidetyillä vasikoilla pienin. Viikon 2 aikana graniittimurskalla ja hiekalla pidettyjä vasikoita hoidettiin useammin vatsataudin vuoksi, ja pitkällä vehnän oljella pidetyt vasikat saivat vähiten antibioottikäsittelyjä (viikon ja kuivikemateriaalin välinen vuorovaikutus). Graniittimurske muodosti kovemman pinnan kuin muut kuivikkeet, ja graniittimurskeella pidetyt vasikat olivat likaisimpia. Kun kuivikemateriaaleja arvioitiin, hiekka arvioitiin likaisimmaksi, kun taas riisinkuorella, pitkällä vehnän oljella ja puulastuilla varustetut karsinat olivat puhtaampia. Pitkän vehnän oljen pintalämpötila oli lämpimin, ja riisin kuoret ja puulastut olivat lämpimämpiä kuin graniittimurske ja hiekka. Seerumin kortisoli-, α 1 -happoglykoproteiini- ja immunoglobuliini G-pitoisuuksiin sekä neutrofiilien ja lymfosyyttien suhteeseen ei ollut vaikutusta kuiviketyypillä. Päivänä 0 koliformisten bakteerien määrä oli suurin riisinrungossa. Käytön jälkeen koliformisten bakteerien määrä oli suurin pitkissä vehnän oljissa (viikon ja kuivikemateriaalin välinen vuorovaikutus). Päivänä 42 ammoniakkipitoisuus 10 cm:n korkeudella kuivikkeen yläpuolella oli alhaisin pitkällä vehnän oljella. Viidellä kuiviketyypillä 42 vuorokauden ajan vuoteessa olleiden vasikoiden kasvukyky ei eronnut toisistaan, mutta antibioottikuurin vuoksi annettujen antibioottikuurien määrä oli suurin graniittimurskalla ja hiekalla; koliformisten bakteerien määrä kuivikkeessa oli suurin riisin 3736 kuoressa ennen käyttöä ja pitkissä vehnän oljissa 42 vuorokauden käytön jälkeen. (Avainsanat: vasikoiden kuivikemateriaali, kasvukyky, terveys, bakteerimäärät) Lyhenteet: N:L = neutrofiilien ja lymfosyyttien suhde.

**Tulos**

Erilaisilla materiaaleilla pehkuihin sijoitettujen lypsävasikoiden kasvukyky ja terveys

**Esimerkki 1.3201**

Tässä artikkelissa tarkastellaan historiallisesta näkökulmasta WHO:n muuttunutta asemaa maailmanlaajuisessa terveydenhuollon rakenteessa kahden viime vuosikymmenen aikana. Kylmän sodan jälkeinen nopeasti muuttuva maailma asetti kansainvälisille järjestöille yleisesti ottaen ja erityisesti globaalin terveyden alalla yhä monimutkaisempia vaatimuksia, ja 1990-luvun alusta lähtien Maailman terveysjärjestön rakenteessa ja hallinnossa alkoi ilmetä useita heikkouksia. Kyseisen vuosikymmenen loppupuolella ja seuraavan vuosikymmenen alkupuoliskolla WHO:n toiminta elpyi ja sillä oli ratkaiseva rooli maailmanlaajuisten terveysprioriteettien asettamisessa. Viime vuosikymmenen aikana järjestöä on kuitenkin jossain määrin ohitettu rahoituksen saamiseksi, ja se on menettänyt osan arvovallastaan ja kyvystään asettaa maailmanlaajuisen terveysohjelman. Syyt tähän heikkenemiseen ovat monimutkaisia ja monitahoisia. Joitakin tärkeimpiä tekijöitä ovat WHO:n kyvyttömyys uudistaa ydinrakennettaan, valtiosta riippumattomien toimijoiden kasvava vaikutusvalta, useiden avunantajajäsenvaltioiden terveysministeriöiden ja kehitysapua valvovien ministeriöiden kantojen, painopisteiden ja rahoituspäätösten epäyhtenäisyys sekä järjestön vahvan johdon puute.

**Tulos**

Maailman terveysjärjestö ja maailmanlaajuinen terveyshallinto: vuoden 1990 jälkeen

**Esimerkki 1.3202**

Eri sisäsiitosrottien (Fischer 344) ja ulkosiitosrottien (Sprague-Dawley) eri populaatioiden 26 pitkäikäisyyskäyrän analyysi osoitti, että eloonjäämisparametreissa on huomattavaa populaatioiden välistä vaihtelua. Tämä vaihtelu on riippumaton kannan jalostusominaisuuksista. Nämä kaksi kantaa erosivat toisistaan eloonjäämiskäyrien kaltevuuden suhteen, ja Fischer 344 -rottien eloonjääminen toisen elinvuoden aikana oli suurempaa ja yksilöiden välinen vaihtelu vähäisempää. Pääkomponenttianalyysiin perustuvan mallittoman lähestymistavan avulla voitiin kvantifioida nämä erot ja tuoda esiin joitakin klassisen Gompertzin lähestymistavan rajoituksia.

**Tulos**

SISÄSIITOSROTTIEN JA ULKOSYNTYISTEN ROTTIEN PITKÄIKÄISYYDEN VAIHTELU KANTOJEN SISÄLLÄ JA NIIDEN VÄLILLÄ SAMOISSA YMPÄRISTÖOLOSUHTEISSA.

**Esimerkki 1.3203**

Epidemiologia ja virologia Yhdistettyjen toimenpiteiden arviointi HIV-diagnoosien lisäämiseksi miesten kanssa seksiä harrastavien miesten keskuudessa Curitibassa, Brasiliassa Johdanto: Aiemmat tutkimukset Brasiliassa ovat osoittaneet, että miesten kanssa seksiä harrastavien miesten (MSM) ryhmä kärsii eniten hiv-tartunnasta. Vuonna 2015 monialainen ryhmä käynnisti Curitiban kaupungissa yhteisön laajuisen intervention, jonka tarkoituksena oli arvioida useiden hiv-testauspalvelujen (HTS) hyväksyttävyyttä, käyttöönottoa ja kustannustehokkuutta. Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida hiv-testauksen kattavuutta MSM:n keskuudessa 6 kuukauden kuluttua interventiosta. Menetelmät: Curitibassa valittiin 3 272 miehen todennäköinen otos. Otos ositettiin asuinpaikan mukaan siten, että valintatodennäköisyydet olivat suuremmat alueilla, joilla oli enemmän MSM:iä. Kyselyt koskivat hiv-testauksen historiaa, testaustiheyttä viimeisten 12 kuukauden aikana, viimeisimmän testin paikkaa ja tulosta sekä tietoa ja hyväksyttävyyttä HTS:n laajentamisesta. Tulokset: MSM:n osuus oli 4,7 prosenttia. Koko otoksessa hiv-testauksen kattavuus vähintään kerran elämässä oli 46,0 %, 22,9 % viimeisten 6 kuukauden aikana ja 15,6 % 7-12 kuukautta ennen haastattelua. MSM:n keskuudessa osuudet olivat paljon korkeammat: 79 %, 43,1 % ja 19,3 %. Noin kolmasosalla MSM:stä oli jo tehty suunestetesti, mikä oli neljä kertaa suurempi osuus kuin koko otoksessa (8,1 %). Suurin osa MSM:stä (41,3 %) testasi kuitenkin viimeisen kerran perusterveydenhuollon palveluissa, 40,4 % yksityisissä palveluissa ja vain 8,3 % käytti muita hankkeen tarjoamia testauspalveluja. HIV:n esiintyvyys miesten keskuudessa, jotka testasivat vähintään kerran elämässään, oli 0,6 % ja MSM:n keskuudessa 3,8 %, ja esiintyvyyssuhde oli yli 6. Tulokset osoittavat, että hiv-diagnoosien lisäämiseen tähtäävä toimenpide on laajentanut huomattavasti hiv-testauksen saatavuutta MSM:n keskuudessa jo kuuden kuukauden kuluttua täytäntöönpanosta. Tavoite, jonka mukaan 90 prosenttia Curitiban MSM:stä testattaisiin, ylitetään todennäköisesti alle kahdessa vuodessa. MSM-testien seuranta verkkoalustan kautta ja muut palveluarvioinnit antavat tietoa Curitiban ohjelman parannuksista ja helpottavat sen laajentamista suurempiin brasilialaisiin kaupunkeihin. Johdanto: Vaikka hiv-positiivisten MSM:ien osuus Armenian rekisteröityjen tapausten joukossa on pieni, kun otetaan huomioon MSM:ien käyttäytymisominaisuudet, hivin ehkäisy tässä väestöryhmässä on ensisijaisen tärkeää Armeniassa. MSM:lle suunnattuja ennaltaehkäisyohjelmia toteutetaan neljässä Armenian kaupungissa, ja MSM saa täyden palvelupaketin: tietoa HIV:stä, kondomien ja liukuvoiteiden toimittamista, neuvontaa ja HIV-testausta. Tavoite: Selvittää keskeiset käyttäytymispiirteet, joiden vuoksi MSM hankkii hivin, sekä hiviä koskevan tiedon taso ja hivin esiintyvyys. Menetelmät: Tutkimus tehtiin RDS-menetelmällä vuosina 2012 ja 2014 Armenian pääkaupungin Jerevanin MSM:n keskuudessa. Käyttäytymistä ja biologista seurantaa toteutettiin. Kyselyyn vastasi vuosittain 300 MSM:ää, ja HIV-vasta-aineiden verikoe tehtiin. Tietämystä mitattiin vastaamalla viiteen keskeiseen kysymykseen WHO:n ohjeiden mukaisesti. Tiedot analysoitiin RDSAT-menetelmällä. Tutkimuksen toteutti kansallinen aidsin ehkäisykeskus Armenian terveysministeriön vuonna 2010 hyväksymien kansallisten ohjeiden mukaisesti. : HIV:n esiintyvyys MSM:n keskuudessa oli 2,6 prosenttia vuonna 2012 ja 0,4 prosenttia vuonna 2014. HIV-tietämys oli 54,3 prosenttia vuonna 2012 ja 78,9 prosenttia vuonna 2014. Kondomin käyttöä viimeisimmässä anaaliyhdynnässä osoittava indikaattori oli 71,6 prosenttia vuonna 2012 ja 65,3 prosenttia vuonna 2014. Kondomia viimeisimmässä seksissä satunnaiskumppanin kanssa käyttäneiden MSM:ien osuus oli 73,1 % vuonna 2012 ja 87,4 % vuonna 2014. Viimeisen vuoden aikana kondomia käyttäneiden MSM:ien osuus oli 36,7 % vuonna 2012 ja 35,4 % vuonna 2014. Päätelmät: Hivin esiintyvyys väheni vuosina 2012-2014, hiviä koskeva tietämys on lisääntynyt, mutta MSM:t harrastavat edelleen riskikäyttäytymistä. On tarpeen jatkaa ennaltaehkäisyohjelmia, joissa keskitytään turvallisen seksuaalikäyttäytymisen muuttamiseen, heidän itsetuntonsa lisäämiseen, heidän auttamiseensa muuttamaan suhtautumistaan terveyteensä ja terveellisen, leimautumattoman ympäristön luomiseen, jossa MSM voi vapaasti ilmaista ongelmansa ja saada niihin asianmukaisia ratkaisuja.

**Tulos**

Posteriesitykset Riskikäyttäytyminen MSM:n keskuudessa Armeniassa Tehostetut tapaustutkimukset: retrospektiivinen analyysi aikuisten PLHIV-tuberkuloosituloksista Eggon LGA:ssa Nasarawan osavaltiossa, Nigeriassa.

**Esimerkki 1.3204**

Taustaa: YKL-40 on tunnettu tulehduksen merkkiaine. Menetelmät: Tutkimukseen osallistui 44 kuumeista virtsatietulehdusta sairastavaa 0-24 kuukauden ikäistä lasta ja 35 iän ja sukupuolen suhteen vertailukelpoista kontrollia, joilla oli muusta syystä johtuvaa kuumetta. YKL-40-pitoisuus määritettiin ELISA-testillä jokaiselta lapselta kerätystä virtsasta. Virtsan YKL-40:n suhde kreatiniiniin (Cr) oli suurempi virtsatietulehduksen saaneilla lapsilla kuin kontrolleilla (P < 0,001). Virtsatietulehduksen havaitsemisen ROC-käyrän alapuolinen pinta-ala oli 0,88 virtsan YKL-40/Cr-suhteen osalta, 0,86 pyurian osalta ja 0,71 positiivisen nitriitin osalta virtsanäytteessä. Sovelsimme virtsan YKL-40/Cr-suhteelle virtsatietulehduksen havaitsemiseksi raja-arvoa 125,23 pg/mg. Kahdeksalla yhdeksästä kontrolliryhmän lapsesta, joilla oli pyuria, virtsan YKL-40/Cr-pitoisuus oli pienempi kuin 125,23 pg/mg, ja yhdellä virtsatietulehdusryhmän lapsella, jolla ei ollut pyuriaa tai positiivista nitriittiä, virtsan YKL-40/Cr-pitoisuus oli suurempi kuin 125,23 pg/mg. Virtsan YKL-40/Cr-pitoisuuksien määrittäminen voi auttaa tunnistamaan todelliset virtsatietulehdustapaukset kuumeisilla pikkulapsilla, erityisesti silloin, kun heillä on pyuriaa mutta ei nitriittiä tai kun virtsassa ei ole pyuriaa eikä nitriittiä. Tämä on Open Access -artikkeli, joka on jaettu Creative Commons Attribution Non-Commercial License -lisenssin (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) ehtojen mukaisesti, mikä sallii rajoittamattoman ei-kaupallisen käytön, jakelun ja jäljentämisen missä tahansa välineessä edellyttäen, että alkuperäinen teos mainitaan asianmukaisesti.

**Tulos**

Virtsan YKL-40 on mahdollinen biomarkkeri pienten lasten kuumeisen virtsatieinfektion varalta.

**Esimerkki 1.3205**

Taustaa: SickKids-sairaalan poliklinikat suljettiin Torontossa puhjenneen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aikana taudin leviämisen estämiseksi. Tämän vuoksi vastasyntyneiden neurologisen kehityksen seurantapoliklinikan (NNFU) henkilökunta päätti valita potilaat, joilla oli sovittu tapaaminen, jotta he saisivat postitse/puhelimitse arvioinnin ikä- ja kehitystasokyselylomakkeen (Ages and Stages Questionnaire, ASQ) avulla tai jotta he voisivat lykätä tai jättää käyntinsä väliin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata kehitysarviointia ja sen tuloksia kahdessa NNFU-klinikan potilasryhmässä (SARS ja ei-SARS) kolmen tavanomaisen klinikkakäynnin aikana. Vertailimme SARSin aikana huhti-toukokuussa 2003 käytettyjen strategioiden diagnostista tarkkuutta (kehitysviiveen tunnistaminen) ja potilaan hoitoa (hoitoon ohjaaminen tai uuden diagnoosin ilmoittaminen) tavanomaisiin arviointimenetelmiin, joita käytettiin huhti-toukokuussa 2005 (ei-SARS) käyneille potilaille. Kaikissa tapauksissa tiedot saatiin kolmelta potilaskäynniltä: ennen näitä kahta kuukautta, niiden aikana ja niiden jälkeen, ja niitä verrattiin kuvailevien tilastojen avulla. Tulokset: SARS-potilaita oli 95 ja muita kuin SARS-potilaita 99. Ryhmien välillä ei ollut eroja raskausajan, sukupuolen, alkudiagnoosin ja klinikkakäynnin ajankohdan suhteen. NNFU-klinikan henkilökunta postitti ASQ:n 27 perheelle SARSin aikana, 17 (63 %) palautettiin, ja 17 perheestä 8:aan otettiin yhteyttä puhelimitse. Potilaskertomuksissa ei ollut selkeästi määritelty kriteerejä, joiden perusteella tunnistettiin riskiryhmään kuuluvat lapset, jotka valittiin joko postitse lähetettävään ASQ-testiin tai puhelinhaastatteluun. Kehitysviivästymiä ei tunnistettu riittävästi SARSin aikana (18 % verrattuna 45 %:iin). Postitse lähetettyyn kyselyyn vastanneista potilaista terapiaan ohjautuneiden osuus oli samanlainen kuin muiden kuin SARS-ryhmässä. SARS-ryhmästä 24 % menetti yhteydenottonsa seurantaan, kun taas ei-SARS-ryhmässä vastaava osuus oli 7 %. Kehitysviiveiden kokonaismäärissä ei ollut eroa näiden kahden ryhmän välillä, kun ne todettiin jälkitarkastuksessa. Päätelmät: Huono etukäteissuunnittelu johti potilaiden sattumanvaraiseen arviointiin tämän tartuntatautiepidemian aikana. Tulevissa pandemiasuunnitelmissa olisi otettava huomioon avohoidon suunnittelu sekä potilaiden hoito sairaalassa.

**Tulos**

SARSin opetukset: Takautuva tutkimus avohoidosta tartuntatautiepidemian aikana.

**Esimerkki 1.3206**

Lukuisat virukset voivat aiheuttaa hengitystieinfektioita. Uusien molekyylitekniikoiden käyttöönoton myötä ihmisen hengitysteistä otetuista näytteistä havaittujen taudinaiheuttajien määrä on lisääntynyt. Jotkin näistä virusinfektioista voivat johtaa vakavaan systeemiseen sairauteen. Toiset virukset rajoittuvat siihen, että niillä on merkitystä flunssaoireyhtymän patogeneesissä. Tässä luvussa keskitytään viruspatogeeneihin, jotka liittyvät flunssaan. Tarkoituksena ei ole käydä kattavasti läpi kaikkia viruksia, jotka voivat aiheuttaa hengitystieinfektioita - se ylittäisi tämän kirjan laajuuden. Luettelo viruksista, jotka käydään tässä lyhyesti läpi, sisältää rinovirukset, hengitystieinfektioviruksen, parainfluenssaviruksen, adenoviruksen, metapneumoviruksen ja koronaviruksen. Bocavirusta käsitellään yhtenä esimerkkinä äskettäin tunnistetusta taudinaiheuttajasta, jonka rooli flunssan etiologiassa ja patogeneesissä on vähemmän vakiintunut.

**Tulos**

Virusten merkitys flunssan etiologiassa ja patogeneesissä.

**Esimerkki 1.3207**

Chelonidien fibropapilloomaan liittyvän herpesviruksen (CFPHV) oletetaan olevan merikilpikonnien fibropapillomatoosin, neoplastisen sairauden, aiheuttaja, koska se on havaittu johdonmukaisesti PCR:llä fibropapilloomakasvaimissa. CFPHV:tä on äskettäin havaittu PCR:llä myös kliinisesti terveiden (ei fibropapilloomakasvaimia sairastavien) kilpikonnien kudosnäytteistä, joten kyseessä on oletettavasti taudinaiheuttajan piilevä infektio. Koska latenttien infektioiden virusten mallien kopiomäärät voivat olla hyvin pieniä, tarvitaan erittäin herkkiä PCR-määrityksiä havaitsemisen tehokkuuden optimoimiseksi. Tässä tutkimuksessa tutkitaan useiden CFPHV:n osoittamiseen suunniteltujen PCR-määritysten tehokkuutta ja verrataan niitä aiemmin julkaistuun menetelmään. Tulokset osoittavat, että kolminkertainen sarja singleplex-PCR-määrityksiä on muita menetelmiä parempi, ja havaitsemisen onnistuminen on noin kolminkertainen standardimääritykseen verrattuna. Näin ollen esitellään uusi määritys CFPHV:n DNA-markkereiden havaitsemiseksi, ja sen menetelmän käyttöönottoa suositellaan tulevissa merikilpikonnien CFPHV-seulonnoissa.

**Tulos**

Herkän PCR-määrityksen validointi Chelonid fibropapilloomaan liittyvän herpesviruksen havaitsemiseksi piilevissä kilpikonnainfektioissa.

**Esimerkki 1.3208**

AVAINSANAT Naudan limakalvoimmunologia Ruoansulatuskanava Hengityselimet Lisääntymiskanava Mikrobiomi Immuunijärjestelmän suurin elin on limakalvo, joten sen hallinta on tärkeää tuottavuuden ja terveyden kannalta. Limakalvon este koostuu limakalvosta, antimikrobisista peptideistä ja IgA:sta, ja se on "tappoalue", joka estää mikrobien tunkeutumisen epiteeliin. Limakalvon epiteelisolut ovat avainsoluja, jotka ylläpitävät "tappovyöhykettä" ja "limakalvon palomuuria" ja reagoivat luumenista peräisin oleviin aineenvaihduntatuotteisiin ja mikrobikomponentteihin sekä immuunisolujen antamiin signaaleihin ylläpitääkseen tiukkoja yhteyksiä ja estääkseen suoliston vuotamisen. Limakalvon immuunijärjestelmällä on ainutlaatuinen kiertojärjestelmä, jossa limakalvon alueella aktivoituneet immuunisolut kiertävät takaisin limakalvon alueille, järjestelmää kutsutaan yhteiseksi limakalvojärjestelmäksi.

**Tulos**

Naudan limakalvojen immuunijärjestelmä Kaikki immuunivasteet alkavat täältä.

**Esimerkki 1.3209**

Pölymyrskyt kuljettavat maapallon ilmakehän läpi vuosittain arviolta 500-5000 tonnia maa-ainesta. Pintamaiden kulkeutumisella pölymyrskyjen mukana voi olla myönteisiä vaikutuksia, kuten vesi- ja maaekosysteemien lannoittaminen ja maaperän kehittyminen lähi- ja etäympäristöissä. Kielteisiä vaikutuksia voivat olla ravinteikkaiden pintamaiden poistuminen lähtöalueilta, kasvien hiekkapuhallus tuulen alapuolella olevissa ympäristöissä, haitallisten leväkukintojen lannoittaminen ja toksiinien (esim. metallien, torjunta-aineiden, rikkakasvien torjunta-aineiden jne.) ja patogeenisten mikro-organismien kulkeutuminen. Mikro-organismien ja erityisesti taudinaiheuttajien kaukokulkeutumisen osalta tutkimus on vasta alkanut osoittaa, kuinka paljon ja erilaisia organismeja voi olla, jotka selviytyvät tällaisesta kuljetuksesta. Useimmissa tähänastisissa tutkimuksissa on käytetty erilaisia testejä mikro-organismien ja mikrobiyhteisöjen tunnistamiseksi käyttäen pääasiassa viljelyyn perustuvia ja viime aikoina myös muita kuin viljelyyn perustuvia menetelmiä. Tämän tieteenalan edistämiseksi tarvitaan selvästi kansainvälisen mittakaavan tutkimuksia, joissa sovelletaan standardoituja menetelmiä. Tässä esitetään katsaus pölyn mukana kulkeutuviin mikro-organismeihin ja keskitytään niiden merkitykseen maataloudelle.

**Tulos**

Pölymyrskyjen aiheuttama patogeenisten mikro-organismien maailmanlaajuinen leviäminen ja sen merkitys maataloudelle.

**Esimerkki 1.3210**

Immunoglobuliinien (Ig) muuttuvien alueiden (Fv tai V) monistamisesta on tullut haaste vasta-ainegeenien kloonaamisessa faaginäyttelyä varten. Tätä tekniikkaa käytetään proteiini-proteiini-, proteiini-peptidi- ja proteiini-DNA-vuorovaikutusten tutkimiseen bakteriofagien avulla, jotta proteiinit voidaan yhdistää niitä koodaavaan geneettiseen informaatioon. Täydellisen vasta-ainevalikoiman monistamiseen vaikuttaviin keskeisiin parametreihin kuuluu sellaisten alukkeiden saatavuus, jotka pystyvät monistamaan mahdollisimman monta V-geeniä; näiden alukkeiden suunnittelustrategiaa ja tarvittavien linjausten tekemiseen käytettäviä ohjelmia ei kuitenkaan ole tutkittu hyvin eikä niitä ole kirjallisuudessa esitetty selkeästi. Tässä esitellään joukko alukkeita, jotka on suunniteltu laskennallisesti iCODEHOP-ohjelmalla ihmisen sukusolujen Ig-sekvenssien tietokannan perusteella. Käytimme käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktioprotokollia (RT-PCR), jotka tunnistaisivat V H-geenit ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisoluista. Tunnistimme Ig-cDNA:n runko 1:n ja runko 4:n eniten konservoituneen alueen ja suunnittelimme joukon degeneroituja 5 0-alukkeita. V H-geenit monistettiin onnistuneesti RT-PCR:llä. Tämä uusi alukkeisto on helpottanut monipuolisempien V H -kirjastojen luomista kuin aiemmin on ollut mahdollista. Lisäksi iCODEHOP paransi alukkeiden suunnittelun tehokkuutta, ja sen todettiin olevan hyödyllinen sekä geeniperheiden tuntemattomien geenien kloonauksessa että V H -geenikirjastojen rakentamisessa.

**Tulos**

Degeneroitu alukesuunnittelu ihmisen immunoglobuliinin raskaan ketjun muuttuvien alueiden repertuaarin kloonaamiseksi

**Esimerkki 1.3211**

Kalorimäärältään rajoitetulla ruokavaliolla (CR) (kokonaiskalorit rajoitettu 70 prosenttiin ad libitum; AL) 3-18 kuukauden ajan eläneiden hiirten vastetta paikalliseen hoitoon all-trans-retinohapolla (RA) tutkittiin. Päivittäinen 0,1-prosenttisen RA-liuoksen levittäminen AL-ruokavaliota saaneiden UM-HET3-hiirten ajellulle iholle aiheutti voimakasta ärsytystä, joka oli ilmeinen 4. päivään mennessä, maksimissaan 7.-8. päivänä ja edelleen havaittavissa 14. päivänä. Ihoärsytykselle oli ominaista punoitus, kuivuus, röntgenkuvio ja karvojen kasvun epäonnistuminen käsitellyssä kohdassa. CR-hiirillä sama hoito aiheutti vain vähän havaittavaa ärsytystä. Eläimet uhrattiin retinoidihoitojakson lopussa (7. tai 14. päivä), ja näiden eläinten iho tutkittiin histologisesti. Sekä AL- että CR-hiirillä havaittiin samankaltaista epidermiksen hyperplasiaa. Molempien ryhmien ihossa esiintyi lukuisia inXammatorisia soluja (mononukleaarisia soluja ja granulosyyttejä). Molempien ryhmien ihon epidermiksessä havaittiin myös satunnaisia S100-positiivisia soluja (oletettavasti Langerhansin soluja). S100-positiivisia soluja havaittiin myös dermiksessä. Kun CR- ja AL-hiirten ihoa inkuboitiin elinkulttuurissa kolmen päivän ajan (päivänä 7 RA-hoidon aloittamisen jälkeen), ilmastoidussa väliaineessa havaittiin samankaltaisia määriä neljää erilaista pro-inflammatorista sytokiinia. Liukoisen tyypin I kollageenin tasot olivat myös samanlaiset. Sitä vastoin matriksin metalloproteinaasi-9:n taso oli alhaisempi CR-hiirten ihon ilmastoidussa väliaineessa kuin AL-hiirten ihoviljelmien ilmastoidussa väliaineessa. Yhdessä nämä tutkimukset viittaavat siihen, että CR voi tarjota keinon lieventää ärsytystä, joka tavallisesti liittyy RA-hoitoon, vaarantamatta retinoidien käytön suotuisia vaikutuksia. CR näyttää vaikuttavan suojaavasti kohdekudostasolla eikä niinkään vähentämällä pro-inflammatorisia tapahtumia sinänsä.

**Tulos**

Retinoiinihapon aiheuttaman ihoärsytyksen estäminen kaloripainotteisilla hiirillä.

**Esimerkki 1.3212**

Oligoadenylaattisyntetaasi 1 (OAS1) -entsyymi toimii synnynnäisenä virusinfektion tunnistimena, ja sillä on tärkeä rooli puolustautumisessa monenlaisia viruksia vastaan. OAS1:n polymorfismien on osoitettu korreloivan erilaisen alttiuden kanssa useille kansanterveydellisesti merkittäville infektioille, kuten hepatiitti C -virukselle, SARS-koronavirukselle ja Länsi-Niilin virukselle. Hominoidien populaatiogenetiikan analyysit ovat paljastaneet mielenkiintoisia evoluutiomalleja. Keski-Afrikan simpansseilla OAS1 on kehittynyt pitkäaikaisen tasapainottavan valinnan alaisena, mikä on johtanut polymorfismien säilymiseen hominoidien alkuperästä lähtien, kun taas ihmispopulaatiot ovat hankkineet ja säilyttäneet OAS1-alleeleja, jotka ovat peräisin neandertalinistien ja denisovanilaisten alkuperästä. Päätimme tutkia tarkemmin OAS1:n evoluutiota kädellisillä luonnehtimalla spesifistä vaihtelua neljässä lajissa, joita käytetään yleisesti malleina tartuntatautien tutkimuksessa: rhesusmakakki, cynomolgusmakakki, oliivipaviaani ja guineapaviaani. Paviaaneilla OAS1:ssä on hyvin vähän vaihtelua. Sitä vastoin makakoiden OAS1:ssä on paljon enemmän polymorfismia kuin genomisessa keskiarvossa, mikä on sopusoinnussa tasapainottavan valinnan vaikutuksen kanssa. Entsyymin alueella, joka on suorassa vuorovaikutuksessa viruksen RNA:n kanssa, eli RNA:ta sitovalla alueella, on useita polymorfismeja, jotka todennäköisesti vaikuttavat OAS1:n RNA:ta sitovaan affiniteettiin. Tämä viittaa vahvasti siihen, että OAS1:n RNA-sidontadomeeniin vaikuttava patogeenien aiheuttama tasapainottava valinta ylläpitää vaihtelua tällä lokuksella. Mielenkiintoista on, että havaitsimme, että useat RNA:n sitoutumiseen vaikuttavat polymorfismit olivat yhteisiä makakoiden ja simpanssien välillä. Tämä on epätavallinen tapaus konvergentista polymorfismista.

**Tulos**

Vastakkaiset variaatiomallit ja evolutiivinen konvergenssi OAS1-geenissä vanhan maailman kädellisillä kädellisillä.

**Esimerkki 1.3213**

Taustaa: Etiopiassa on Afrikan toiseksi suurin ihmispopulaatio ja maanosan suurin karjakanta. Noin 80 prosenttia etiopialaisista on riippuvaisia maataloudesta ja on suoraan tekemisissä karjan tai muiden kotieläinten kanssa. Tämän vuoksi maa on altis zoonoosien leviämiselle. Ensimmäisenä askeleena maan sitoutumisessa maailmanlaajuiseen terveysturvaohjelmaan järjestettiin zoonoosien priorisointia käsittelevä työpaja, jossa kartoitettiin merkittäviä zoonoositauteja, jotka aiheuttavat molemminpuolista huolta eläin- ja ihmisterveydenhuoltoviranomaisille. Menetelmät: Zoonoosien priorisoinnissa käytettiin Yhdysvaltain CDC:n kehittämää puolikvantitatiivista työkalua. Työpajan osallistujat, jotka edustivat ihmisten, eläinten ja ympäristöterveydenhuollon ministeriöitä, valittiin keskeisiksi päätöksentekijöiksi. Yli 300 artikkelia, joissa kuvattiin työpajassa tarkasteltuja zoonoottisia tauteja, käytiin läpi Etiopian tai Itä-Afrikan alueen tautikohtaisten esiintyvyys-, sairastavuus-, kuolleisuus- ja DALY-tietojen löytämiseksi. Komitean jäsenet arvioivat erikseen kunkin kriteerin tärkeyden, jotta kullekin kriteerille saatiin lopullinen ryhmäpaino. Tulokset: Arvioinnin kohteena oli 43 zoonoosia. Kriteerit valittiin tärkeysjärjestyksessä seuraavasti: 1) taudin vakavuus ihmisillä, 2) eläinten altistumisesta johtuvien ihmisten tautien osuus, 3) eläintautien aiheuttama taakka, 4) toimenpiteiden saatavuus ja 5) olemassa oleva eri alojen välinen yhteistyö. Päätöspuuanalyysin tulosten ja sitä seuranneen keskustelun perusteella osallistujat määrittelivät seuraavat viisi ensisijaista zoonoositautia: raivotauti, pernarutto, luomistauti, leptospiroosi ja ekinokokkoosi. Keskustelu: Monialainen yhteistyö vahvistaa tautien seurantajärjestelmien kehittämistä ihmisillä ja eläimillä, parantaa laboratoriokapasiteettia ja tukee ennaltaehkäisy- ja torjuntastrategioiden täytäntöönpanoa. Tämän helpottamiseksi suositellaan One Health -yksikön perustamista, joka keskittyy zoonoosien torjuntaan. Kansanterveys- ja eläinlääkintälaboratorioiden toiminnan parantaminen, yhteiset taudinpurkaus- ja seurantatoimet sekä eri alojen väliset yhteydet, jotka on luotu priorisoitujen zoonoosien torjumiseksi, valmistavat maata epäilemättä vastaamaan tehokkaasti uusiin zoonoositauteihin. Julkaisija: Elsevier B.V. Tämä on avoin artikkeli CC BY -lisenssin mukaisesti.

**Tulos**

Etiopian zoonoositautien priorisointi yhden terveydenhuollon lähestymistavan avulla.

**Esimerkki 1.3214**

Epidemiologit pyrkivät antamaan tietoa kansanterveystoimien suunnitteluun tartuntatautien kehittymistä, ilmaantumista ja leviämistä koskevan näytön avulla. Taudinaiheuttajien genomien sekvensointi yhdessä päivämäärän, sijainnin, kliinisen ilmenemismuodon ja muiden näytteiden alkuperää koskevien tietojen kanssa voi auttaa kuvaamaan lähes kaikkia tartuntadynamiikan näkökohtia, mukaan lukien paikallinen leviäminen ja maailmanlaajuinen leviäminen. Näiden tietojen analyysit vaikuttavat kliinisen ja kansanterveydellisen käytännön kaikkiin tasoihin, laitosten infektioiden torjunnasta seurantaan, ennaltaehkäisyyn ja hoitoon liittyviin politiikkoihin. Tässä katsauksessa tuodaan esiin erilaisia epidemiologisia kysymyksiä, joihin voidaan vastata genomisekvenssin ja perinteisten "linjaluetteloiden" (epidemiologisten tietojen taulukot, joissa kukin rivi sisältää tartunnan saaneiden henkilöiden demografiset ja kliiniset ominaisuudet) yhdistelmällä. Esitämme, miten näiden tietojen avulla voidaan toteuttaa toimenpiteitä, joilla vähennetään taudin esiintyvyyttä ja yleisyyttä. Tarkastelemalla näiden tietojen nykyisiä rajoituksia ja tulkinnan haasteita pyrimme hahmottelemaan tutkimusohjelmaa, jonka avulla voidaan nopeuttaa genomipohjaista muutosta kansanterveyden mikrobiologiassa.

**Tulos**

Epidemiologiset tiedot ja taudinaiheuttajien genomisekvenssit: tehokas synergia kansanterveyden kannalta.

**Esimerkki 1.3215**

Inaktiivisten entsyymin esiasteiden, jotka tunnetaan myös nimellä "zymogeenit", synteesi toimii mekanismina, jonka avulla voidaan säädellä valittujen katalyyttisten toimintojen suorittamista halutussa ajassa ja/tai paikassa. Zymogeenit aktivoidaan yleensä proteolyyttisellä pilkkomisella. Monet virukset koodaavat proteaaseja, jotka suorittavat viruksen elinkaaren keskeisiä proteolyyttisiä vaiheita. Tässä kuvataan konseptitodistus terapeuttisesta lähestymistavasta virusinfektioiden torjuntaan hävittämällä yksinomaan virustartunnan saaneet solut ja rajoittamalla näin virustuotantoa ja leviämistä. Käyttäen hepatiitti C -virusta (HCV) mallina suunnittelimme kaksi HCV NS3-proteaasin aktivoimaa ''zymogenisoitua'' kimeeristä toksiinia (joita kutsumme ''zymoksiineiksi''). Näissä rekombinanttikonstruktioissa bakteeri- ja kasvimyrkkyjen difteriatoksiini A (DTA) ja risiini A-ketju (RTA) fuusioitiin rationaalisesti suunniteltuihin inhibiittoripeptideihin/-domeeneihin HCV NS3-proteaasin pilkkomisen mahdollistavan linkkerin välityksellä. Tämän jälkeen edellä mainitut toksiinit fuusioitiin Pseudomonas-exotoksiini A:n sitoutumis- ja translokaatiodomeeneihin, jotta translokaatio nisäkässolujen sytoplasmaan olisi mahdollista. Osoitamme, että näiden toksiinien entsymaattinen aktiivisuus kasvaa NS3-proteaasin pilkkoutuessa in vitro NS3:n pilkkoutumisesta riippuen. Lisäksi havaittiin suurempi sytotoksisuus, kun zymoksiineja käytettiin NS3:a ilmentäviin soluihin tai HCV-infektoituneisiin soluihin, mikä osoittaa mahdollisen terapeuttisen ikkunan. Toksiiniaktiivisuuden lisääntyminen korreloi NS3-proteaasiaktiivisuuden kanssa käsitellyissä soluissa, joten terapeuttinen ikkuna oli suurempi rekombinantti-NS3:a ilmentävissä soluissa kuin HCV-infektoituneissa soluissa. Tämä viittaa siihen, että "zymoksiini"-lähestymistapa saattaa soveltua parhaiten sovellettavaksi hengenvaarallisiin akuutteihin infektioihin, joissa aktivoivan proteaasin pitoisuuksia odotetaan olevan paljon enemmän. Viittaus: Shapira A, Gal-Tanamy M, Nahary L, Litvak-Greenfeld D, Zemel R, et al. (2011) Engineered Toxins ''Zymoxins'' Are Activated by the HCV NS3 Protease by Removal of an Inhibitory Protein Domain. PLoS ONE 6(1): e15916.

**Tulos**

HCV NS3-proteaasi aktivoi kehitetyt toksiinit ''zymoksiinit'' poistamalla inhiboivan proteiinidomeenin

**Esimerkki 1.3216**

Tarkoitus: Hengitystieinfektio on yleisin syy kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden akuuttiin pahenemisvaiheeseen (AE-COPD). Tämän työn tavoitteena oli tutkia hengitystieinfektion etiologiaa, jotta voitaisiin arvioida COPD:n tunnistamisessa käytettävien kliinisten ja analyyttisten parametrien käyttökelpoisuutta. Potilaat ja menetelmät: Tutkimukseen osallistui 132 potilasta kahden vuoden aikana. Hengitystieinfektion etiologiaa tutkittiin tavanomaisilla ysköstutkimuksilla, epätyypillisten bakteerien parittaisilla serologisilla testeillä ja virusdiagnostisilla tekniikoilla (immunokromatografia, immunofluoresenssi, soluviljely ja molekyylibiologiset tekniikat). Ryhmittelimme potilaat neljään ryhmään eristettyjen taudinaiheuttajien perusteella (bakteeri vs. virus, tunnettu etiologia vs. tuntematon etiologia) ja vertailimme ryhmiä. Tulokset: Patogeeni tunnistettiin 48 potilaalla. Taudinaiheuttaja tunnistettiin yskösten viljelyllä 34 potilaalla, serokonversio kolmella potilaalla ja positiivinen tulos virustekniikoista 14 potilaalla. Kliinisissä ja analyyttisissä parametreissa ei havaittu merkittäviä eroja etiologian tunnistamisessa eri ryhmissä. Kustannustehokkaimmat testit olivat ysköstesti ja polymeraasiketjureaktio. Päätelmät: Kokemuksemme perusteella kliiniset ja analyyttiset parametrit eivät ole käyttökelpoisia keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheiden etiologisen tunnistamisen kannalta. COPD:n pahenemisvaiheen diagnosointi on vaikeaa, ja perinteinen ysköstesti bakteerien etiologian osalta ja molekyylibiologiset tekniikat virusten etiologian osalta ovat kannattavimpia. Lisätutkimuksia tarvitaan sellaisten hengitystieoireyhtymien tai analyyttisten parametrien tunnistamiseksi, joita voidaan käyttää uusien AE-COPD-tapausten etiologian tunnistamiseen ilman työläitä diagnostisia tekniikoita.

**Tulos**

Mikrobiologinen tutkimus kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden akuutin pahenemisvaiheen (AE-COPD) vuoksi sairaalahoitoon otetuista potilaista ja analyyttisten ja kliinisten parametrien hyödyllisyys sen tunnistamisessa (VIRAE-tutkimus).

**Esimerkki 1.3217**

Johdanto: Hengitystievirukset (influenssa, parainfluenssa, hengitystieinfektiovirus, koronavirus, ihmisen metapneumovirus ja rinovirus) ovat yleisimpiä hengitystievirusinfektioiden aiheuttajia immuunipuutteisilla potilailla. Lisäksi nämä infektiot voivat olla immuunipuutteisilla potilailla vakavampia kuin väestössä yleensä. Virusinfektioiden varhainen diagnosointi ja hoito ovat edelleen ensiarvoisen tärkeitä immuunipuutteisilla potilailla, sillä kun virusten lisääntyminen ja invasiiviset infektiot ovat ilmeisiä, ennuste voi olla vakava. Käsiteltävät aihealueet: Tämän katsauksen tarkoituksena on antaa yleiskatsaus tärkeimpiin viruslääkkeisiin, joita käytetään immuunipuutteisten potilaiden hengitystieinfektioiden hoitoon, ja tarkastella uusia valmisteilla olevia lääkkeitä. Asiantuntijan kommentti: Viime vuosikymmenen aikana on tapahtunut merkittävää diagnostista kehitystä, erityisesti nopeiden molekyylitestien käyttö on auttanut kuromaan umpeen kuilua kliinisten skenaarioiden ja taudinaiheuttajan tunnistamisen välillä ja parantanut virusinfektioiden varhaista diagnosointia sekä ymmärrystä pitkittyneen irtoamisen ja viruskuormituksen merkityksestä. Tarvitaan edistystä uusissa viruslääkkeissä, joilla on korkeat resistenssikynnykset, ja tehokasta immunisaatiota immuunipuutteisten potilaiden ehkäistävissä infektioissa. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

Hengitystieinfektioiden viruslääkehoito immuunipuutteisilla potilailla.

**Esimerkki 1.3218**

Taustaa: Vasikoiden ripulin hoitoon on suositeltu muita kuin antibioottivaihtoehtoja, jotka tarjoavat paikallisen suolistoimmuniteetin. Eläimet: Sata kaksi vasikkaa, joilla oli ripuli. Hypoteesi: Immunoglobuliinien antaminen suun kautta vasikoille, joilla on ripuli, lyhentää ripulin häviämiseen kuluvaa aikaa, hoitotapahtumien määrää ja kuolleisuutta. Menetelmät: Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus. Vasikat jaettiin yhteen kolmesta ryhmästä. Hoitoryhmälle annettiin 20 g immunoglobuliineja maidossa kahdesti päivässä 14 päivän ajan. Plaseboryhmälle annettiin 20 g tuotetta, jolla oli samanlainen ravintoarvo kuin hoitoryhmällä, mutta ei immunoglobuliineja, maidossa kahdesti päivässä 14 päivän ajan. Kontrolliryhmä ei saanut lisäravinteita. Lääkehoitoja, ripulin häviämiseen kulunutta aikaa ja kuolemantapausten määrää verrattiin keskenään. Tulokset: Ryhmien välillä ei ollut eroa hoitotapahtumien osuudessa (hoito, 79 % vs. lumelääke, 77 % vs. kontrolli, 71 %) (P = .69). Ripulin häviämiseen kuluneen ajan mediaani ei eronnut hoito- (10,5 päivää; 95 %:n luottamusväli [CI], 7, 13) ja kontrolliryhmien (8 päivää; 95 %:n CI, 5, 10) välillä (P = 0,08) eikä plasebo- (6,5 päivää; 95 %:n CI, 3, 9) ja kontrolliryhmien välillä (P = 0,89). Plaseboryhmässä ratkaisuun kulunut mediaaniaika oli lyhyempi (P = 0,008) kuin hoitoryhmässä (6,5 vs. 10,5 päivää). Kuolemantapausten määrä ryhmien välillä (hoito 12 % vs. lumelääke 3 % vs. kontrolli 3 %) ei eronnut toisistaan (P = .36). Päätelmät ja kliininen merkitys: Nauta, ternimaito, ulostepisteytys, immuniteetti, maito, ternimaito, ulostepisteytys, nautakarja, immuniteetti, maito.

**Tulos**

Satunnaistettu kontrolloitu kliininen tutkimus suun kautta annettavan immunoglobuliinilisän vaikutuksesta vastasyntyneisiin lypsävasikoihin, joilla on ripuli.

**Esimerkki 1.3219**

Syklofiliini A (CypA) on ubiikki cis-trans-prolyyli-isomeraasi, jolla on keskeinen rooli immuniteetissa ja virusinfektiossa. CypA estää T-solujen aktivoitumista syklosporiinikompleksin avulla ja sitä tarvitaan HIV-1:n tehokkaaseen replikaatioon isäntäsoluissa. Osoitamme, että CypA asetyloidaan erilaisissa ihmisen solulinjoissa, ja käytämme synteettisesti kehitettyä asetyylilyyli-tRNA-syntetaasi/tRNA CUA -paria tuottamaan rekombinanttiasetyloidun CypA:n Escherichia colissa. Määritimme atomiresoluutiorakenteet asetyloidulle CypA:lle ja sen komplekseille syklosporiinin ja HIV-1-kapsidin kanssa. Asetylointi esti selvästi CypA:n cis- trans-isomerisaation katalyysin ja vakautti HIV-1-kapsidin cis- eikä trans-muotoja. Lisäksi CypA:n asetylaatio esti siklosporiinin immunosuppressiiviset vaikutukset estämällä siklosporiinin sitoutumisen ja kalsineuriinin eston peräkkäiset vaiheet. Tuloksemme paljastavat, että asetylaatio säätelee CypA:n keskeisiä toimintoja immuniteetissa ja virusinfektiossa, ja ne tarjoavat yleisen joukon mekanismeja, joilla asetylaatio moduloi vuorovaikutuksia solujen toiminnan säätelemiseksi.

**Tulos**

asetylaatio säätelee syklofiliini a:n katalyysiä, immunosuppressiota ja HIV:n isomerisaatiota

**Esimerkki 1.3220**

Kemiallisesti syntetisoitu lyhyt häiritsevä RNA (siRNA), jonka sekvenssi on ennalta määrätty, on aloittanut uuden aikakauden RNA-interferenssin (RNAi) soveltamisessa virusgeenejä vastaan. Olemme kiinnittäneet erityistä huomiota hengitystieviruksiin, jotka aiheuttavat raskasta sairastavuutta ja kuolleisuutta maailmanlaajuisesti. Kliinisesti merkittävimpiä ovat hengitystieoireyhtymävirus (RSV), parainfluenssavirus (PIV) ja influenssavirus. Koska näiden virusten aiheuttama infektio rajoittuu kliinisesti hengityskudoksiin, pääasiassa keuhkoihin, myös siRNA:n looginen levitysreitti oli sama, eli nenän kautta. RSV:tä vastaan intranasaalisesti annetun siRNA:n ensimmäisen menestyksen jälkeen valmistettiin toisen sukupolven siRNA:ita viruksen polymeraasin suurta alayksikköä (L) vastaan, joita muokattiin kemiallisesti ja seulottiin paremman stabiilisuuden, aktiivisuuden ja farmakokinetiikan varmistamiseksi. Riboosirenkaan 2 ′ -O-metyyli- (2 ′ -O -Me) ja 2 ′ -deoksi-2 ′ -fluoro (2 ′ -F) -korvaukset sisällytettiin eri kohtiin sense- ja antisense-juosteita, ja näin syntyneitä siRNA:ita testattiin erilaisilla transfektioreagensseilla RSV:tä vastaan intranasaalisesti. Näiden tulosten perusteella ehdotamme seuraavaa konsensusta intranasaalisten viruslääkkeiden vastaisten siRNA:iden suunnittelua varten: (i) modifioidut 19-27 nt:n pituiset kaksijuosteiset siRNA:t ovat toimivia keuhkoissa, (ii) liialliset 2 ′ -OMe- ja 2 ′ -F-modifikaatiot jommassakummassa tai molemmissa näiden siRNA:iden juosteissa vähentävät tehoa ja (iii) rajoitetut modifikaatiot sense-juosteessa ovat hyödyllisiä, vaikka niiden tarkka teho saattaa riippua sijainnista.

**Tulos**

Luku 16 Hengitysteiden virussairauksien hoito kemiallisesti muunnetuilla, toisen sukupolven intranasaalisilla siRNA:illa

**Esimerkki 1.3221**

Tuberkuloosin (tuberkuloosi) parantamiseen tarvittavan monilääkehoidon pitkä kesto asettaa merkittäviä haasteita taudin maailmanlaajuiselle torjunnalle. Lisäksi tuberkuloosiin liittyvä krooninen tulehdus johtaa keuhkovaurioihin, jotka voivat jäädä jäljelle myös onnistuneen hoidon jälkeen. Näin ollen on suuri tarve kehittää tehokkaita lyhyempiä lääkehoitoja kliinisten tulosten parantamiseksi ja tuberkuloosin valvonnan tehostamiseksi. Isäntäkohtainen hoito (Host-directed therapy, HDT) on nousemassa uudeksi täydentäväksi strategiaksi, jolla voidaan parantaa tuberkuloosin hoidon tehoa ja lyhentää sen kestoa. Aiemmin osoitimme, että CC-3052:n, fosfodiesteraasi-4:n estäjän (PDE4i), antaminen vähensi isännän tulehdusreaktiota Mycobacterium tuberculosis (Mtb) -infektion aikana ja paransi isoniatsidin (INH) mikrobilääkkeen tehoa sekä hiiri- että kanimallissa. Tässä tutkimuksessa arvioimme farmakokinetiikkaa ja selvitimme mekanismia, joka on voimakkaamman PDE4i:n, CC-11050:n, tehon taustalla INH-hoidon lisänä hiiren keuhkojen Mtb-infektiomallissa. Genominlaajuinen keuhkojen transkriptomianalyysi vahvisti tulehduksen ja siihen liittyvien verkostogeenien vaimentamisen, jonka raportoimme aiemmin CC-3052:lla. Tulehduksen vähenemisen myötä CC-11050:llä ja INH:lla hoidettujen hiirten keuhkoissa havaittiin merkittävää parannusta Mtb:n hallinnassa ja patologiassa verrattuna pelkkään INH:hon. Tätä tärkeää vahvistavaa tutkimusta käytetään apuna suunniteltaessa tulevia kliinisiä tutkimuksia, joissa CC-11050:tä käytetään tuberkuloosin hoidossa HDT:nä.

**Tulos**

Isännän fosfodiesteraasi-4:n farmakologinen esto parantaa Mycobacterium tuberculosis -bakteerin isoniatsidivälitteistä puhdistumista.

**Esimerkki 1.3222**

Kaakkois-Aasian maiden liiton (ASEAN) maat ovat sopineet avoimen ilmatilan muodostamisesta alueella. Jäsenmaiden välillä on suuria eroja henkeä kohti lasketun BKT:n, koon, ilmailupolitiikan ja ilmailuteollisuuden vahvuuden suhteen. Näiden erojen vuoksi tarkastellaan useita mahdollisuuksia helpottaa siirtymistä. Näihin kuuluvat taloudellinen lähestymistapa lentoliikenneneuvotteluihin, vapauttaminen osa-alueellisissa ryhmittymissä, asteittainen vapauttaminen ja halpalentoyhtiöiden kilpailumahdollisuuksien lisääminen mahdollisesti kehittämällä toissijaisia markkinoita. Lisäksi on kiinnitettävä huomiota täydentäviin kysymyksiin, kuten kilpailu- ja tukipolitiikkaan sekä omistajuuteen. r r

**Tulos**

Avoin taivas ASEANissa

**Esimerkki 1.3223**

Taustaa: Todennäköiset katastrofit voivat tuottaa satoja tai tuhansia vakavasti sairaita uhreja. Useimmissa maissa, myös niissä, joissa on laajalti saatavilla tehohoitopalveluja, ei kuitenkaan ole riittävästi erikoishenkilöstöä, lääkintälaitteita ja teho-osastotilaa, jotta voitaisiin tarjota oikea-aikaista ja tavanomaista tehohoitoa suurelle määrälle lisäpotilaita. Jos tehohoidon katastrofivalmiustoimia siirretään rajoitetun, välttämättömän tehohoidon (Emergency Mass Critical Care [EMCC]) lisäämiseen sen sijaan, että rajoituksetonta, yksilökohtaista tehohoitoa lisättäisiin vain marginaalisesti, voidaan tarjota monille lisäihmisille mahdollisuus saada elämää ylläpitäviä toimenpiteitä. Vuonna 2007 vakavan influenssapandemian aiheuttaman kasvavan huolen vuoksi kriittisen massahoidon työryhmä (Task Force on Mass Critical Care, jäljempänä 'työryhmä') kokoontui ehdottamaan kriittisen massahoidon keskeisiä hoitomuotoja ja toimenpiteitä. Työryhmän ehdotukset: EMCC:hen tulisi kuulua seuraavat: (1) mekaaninen ventilaatio, (2) nestehengitys suonensisäisesti, (3) vasopressorien antaminen, (4) lääkkeiden antaminen tiettyjä tautitiloja varten (esim. mikrobilääkkeet ja vastalääkkeet), (5) sedaatio ja analgesia sekä (6) valikoidut käytännöt kriittisen sairauden ja tehohoidon haittavaikutusten vähentämiseksi. Kaikkien sairaaloiden, joissa on teho-osastoja, olisi myös valmistauduttava tarjoamaan EMCC:tä tehohoidon päivittäiselle määrälle, joka on kolminkertainen tavanomaiseen teho-osastokapasiteettiin nähden, jopa 10 päivän ajan. Keskustelu: Käyttämällä työryhmän EMCC:tä koskevia ehdotuksia yhteisöt voivat paremmin valmistautua tarjoamaan tehostettua tehohoitoa katastrofien yhteydessä. Kun otetaan huomioon nykyisten massakriittistä hoitoa koskevien tietojen rajallisuus, työryhmän ehdotukset on laadittu ohjaamaan valmistautumista, mutta niitä ei ole tarkoitettu tiukoiksi poliittisiksi toimeksiannoiksi. EMCC:n arvioimiseksi ja strategian tarkistamiseksi tarvittaessa tarvitaan lisätutkimuksia. Avainsanat: kriittisen hoidon varallaolokapasiteetti; katastrofilääketiede; influenssapandemia; joukkovahinkojen lääkinnällinen hoito; lääketieteellinen varallaolokapasiteetti Lyhenteet: Vuosien 2002-2003 vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän epidemia, viimeaikaiset luonnonkatastrofit, kasvava huoli tahallisista katastrofeista ja vakavan influenssapandemian uhka ovat herättäneet viime aikoina paljon keskustelua siitä, miten kriittisesti sairaiden ihmisten hoitoa tulisi järjestää. 1-12 Useimmissa maissa, myös niissä, joissa on laajalti saatavilla tehohoitopalveluja ja joissa on panostettu katastrofivalmiuteen, ei kuitenkaan ole riittävästi erikoishenkilöstöä, lääkintälaitteita eikä teho-osastotilaa, jotta voitaisiin tarjota oikea-aikaista ja tavanomaista tehohoitoa suurelle lisäpotilasvirralle (ks. kohta "Definitive Care for the Critically Ill During a Disaster: Nykyiset valmiudet ja rajoitukset"). Jos katastrofi tuottaisi satoja tai tuhansia kriittisesti sairaita potilaita.

**Tulos**

Kriittisesti sairaiden lopullinen hoito katastrofin aikana: Kriittisen hoidon ylikapasiteetin optimointijärjestelmä

**Esimerkki 1.3224**

Aiemmat arviot kaikkialla esiintyvän loisimatoideja sisältävän ampiaisten Microgastrinae-alatyypin (Hymenoptera) sukutason fylogenian arvioinnista ovat olleet ongelmallisia, koska fylogenian sisäiset oksat ovat olleet lyhyitä ja syvällä fylogeniassa. Lyhyet oksat voivat johtua taksonien nopeasta säteilystä, sellaisten geenien käytöstä, jotka eivät sovellu tutkittavan eron tasolle, tai puutteellisesta tietomäärästä. Lisäsimme yli 1200 nukleotidia neljästä ydingeenistä kolmesta geenistä johdettuun tietokokonaisuuteen, jolloin saatiin yli 3000 nukleotidin tietokokonaisuus taksonia kohti. Vaikka hyvin tuettujen lyhyiden haarojen määrä fylogeniassa kasvoi, emme silti saaneet vahvaa bootstrap-tukea jokaiselle solmulle. Parametristen ja ei-parametristen bootstrap-simulaatioiden mukaan tarvittaisiin valtava ja todennäköisesti mahdoton määrä dataa, jotta jokaisen solmun bootstrap-tuki olisi yli 50 prosenttia. Hyvin tuettujen solmujen määrä kasvoi kuitenkin huomattavasti, kun suoritimme Bayesian analyysin yhdistetystä tietokokonaisuudesta, joka oli luotu morfologisista merkeistä, jotka oli lisätty seitsemän geenin tietokokonaisuuteen. Tuloksemme viittaavat siihen, että joissakin tapauksissa morfologisten ja geneettisten merkkien yhdistäminen voi olla käytännöllisin tapa lisätä tukea lyhyille oksille syvällä fylogeniassa.

**Tulos**

Mikrogastriinisten ampiaissukujen muinaisen nopean säteilyn selvittäminen uusien ydingeenien avulla.

**Esimerkki 1.3225**

Strutseilla intensiivisestä kasvatuksesta johtuvat populaatiotiheydet lisäävät alttiutta patogeeneille, kuten mykoplasmoille. Hyvien hoitokäytäntöjen lisäksi rokottaminen tarjoaa houkuttelevan vaihtoehdon mykoplasmatartuntojen torjumiseksi elintarvike-eläimissä sen sijaan, että käytettäisiin antibiootteja, joista jää usein jäämiä, joita ei voida hyväksyä. Elävien heikennettyjen rokotteiden käyttöön liittyy kuitenkin huoli virulenssin palautumisesta tai geneettisestä rekombinaatiosta kenttäkantojen kanssa. Tällä hetkellä ei ole kaupallisesti saatavilla rokotteita strutseja infektoivia mykoplasmoja vastaan, ja tämän vuoksi tässä tutkimuksessa kehitettiin ja arvioitiin DNA-rokotteen käyttöä strutsien mykoplasmatartuntoja vastaan käyttäen antigeeninä OppA-proteiinia. Tätä tarkoitusta varten oppAgeeni "Mycoplasma nasistruthionis sp. nov." str. Ms03 kloonattiin kahteen DNA-rokotteen ilmentymisvektoriin sen jälkeen, kun koodonikorjaus oli tehty paikkaohjatulla mutageneesillä. Kolmen kuukauden ikäisiä strutseja rokotettiin sitten lihaksensisäisesti eri annoksilla, minkä jälkeen niille annettiin tehosterokotus 6 viikon kuluttua. DNA-rokotteiden kykyä saada aikaan anti-OppA-vasta-ainevaste arvioitiin ELISA-menetelmällä käyttäen Ms03:n rekombinantti OppA-proteiinia päällysteantigeeninä. Tilastollisesti merkitsevä anti-OppA-vasta-ainevaste voitiin havaita tehosterokotuksen antamisen jälkeen, mikä osoittaa, että OppA-proteiini oli onnistuneesti immunogeeninen. Vasteet olivat myös sekä annoksesta että vektorista riippuvaisia. Yhteenvetona voidaan todeta, että DNA-rokotteet pystyivät saamaan aikaan immuunivasteen strutseissa, ja niitä voidaan siksi pitää vaihtoehtona rokotteiden kehittämiseksi mykoplasmainfektioita vastaan.

**Tulos**

DNA-rokotteet mykoplasmaa vastaan saavat aikaan humoraalisen immuunivasteen strutseilla.

**Esimerkki 1.3226**

Neutraloivien monoklonaalisten vasta-aineiden (nmAbs) eristäminen zikavirusta (ZIKV) vastaan saattaa johtaa uusiin ennaltaehkäiseviin strategioihin tartuntojen ehkäisemiseksi riskihenkilöillä, pääasiassa raskaana olevilla naisilla. Tässä kuvaamme ihmisen mAb:iden karakterisointia akuutisti infektoituneen potilaan plasmablasteista. Yhdellä 18:sta mAb:stä oli se epätavallinen ominaisuus, että se sitoutui ZIKV:hen ja neutralisoi sen, vaikka sitä ei näyttäisi olleen monipuolistettu affiniteettikypsytyksellä. Tämä mAb neutraloi ZIKV:n (Neut 50~2 μg/ml), mutta ei reagoinut minkään neljän dengueviruksen serotyypin kanssa. Lukuun ottamatta odotettua V-(D)-J-geenien yhdistymisen aiheuttamaa liitosmonimuotoisuutta, ei ollut havaittavissa poikkeamia immunoglobuliinien sukusolujen geeneistä. Tämä on harvinainen esimerkki ihmisen mAb:stä, jolla on neutralisoiva aktiivisuus ilman havaittavaa somaattista hypermutaatiota. Tärkeää on, että tämän mAb:n sitoutuminen ZIKV:hen estyi spesifisesti ZIKV:lle altistuneilta henkilöiltä peräisin olevalla ihmisplasmalla, mikä viittaa siihen, että sillä voi olla arvoa diagnostiikassa.

**Tulos**

Ihmisen sukulinjan vasta-aine sitoutuu immunodominanttiin epitooppiin ja neutralisoi zikaviruksen.

**Esimerkki 1.3227**

Taustaa: Hengitysteiden mikrobiston bakteerien väliset kilpailulliset vuorovaikutukset vaikuttavat siihen, mitkä lajit voivat kolonisoitua ja mahdollisesti vaikuttaa yhteisön hankkiman keuhkokuumeen patogeneesiin (CAP). Hengitysteiden mikrobiston merkitystä lasten CAP:n kliinisessä kulussa tunnetaan kuitenkin vain rajoitetusti. Menetelmät: Pyrimme vertailemaan lasten indusoidun ysköksen ja nenänielun/nenänielun (NP/OP) näytteiden mikrobiprofiileja ja tunnistamaan CAP:n vakavuuteen liittyvät mikrobiprofiilit. Käytimme 16S-ribosomaalisen RNA:n sekvensointia ja useita mikrobiston profiilien mittauksia, mukaan lukien pääkomponenttianalyysi (PCA), kuvaamaan hengitysteiden mikrobistoa 383:lla CAP:n vuoksi sairaalahoitoon joutuneella lapsella (6 kk - <18 vuotta). Tarkastelimme indusoidun ysköksen ja NP/OP-mikrobiston profiilien ja CAP:n vakavuuden (sairaalassaoloaika ja teho-osastolle pääsy) välisiä yhteyksiä logistisen regression avulla. Tulokset: Bakteeritaksonien suhteellinen runsaus erosi indusoidussa ysköksessä ja NP/OP-näytteissä. Lapsilla 6 kk - < 5 v. ysköksen PCA-tekijä, jossa Actinomycesin, Veillonellan, Rothian ja Lactobacillalesin suhteellinen runsaus oli suuri, liittyi pienempään odotusarvoon, että sairaalassaoloaika oli ≥ 4 vuorokautta [mukautettu odotusarvo (aOR) 0,69; 95 %:n luottamusväli (CI) 0,48-0,99]. Ysköstekijä, jossa Haemophilus ja Pasteurellaceae -bakteerien suhteellinen runsaus oli suuri, liittyi lisääntyneeseen tehohoitoyksikköön joutumisen todennäköisyyteen [aOR 1,52; 95 % CI 1,02-2,26]. 5-18-vuotiailla lapsilla Porphyromonadaceae-, Bacteriodales-, Lactobacillales- ja Prevotella-heimojen suhteellisen runsaan esiintymisen ysköstekijä oli yhteydessä lisääntyneeseen odotteeseen, että sairaalassaoloaika oli ≥ 4 päivää [aOR 1,52; 95 % CI 1,02-2,26]. NP/OP-näytteiden taksonit eivät olleet yhteydessä CAP:n vakavuuteen. Päätelmät: Tietyt hengitysteiden mikrobiston taksonit, jotka havaittiin indusoiduissa ysköksenäytteissä, ovat yhteydessä CAP:n kliiniseen kulkuun.

**Tulos**

Ysköksen mikrobiston profiilien yhteys lasten keuhkokuumeen vaikeusasteeseen.

**Esimerkki 1.3228**

Taustaa: Akuutit virusperäiset hengitystieinfektiot (VRI) ovat ihmisten yleisimpiä sairauksia, ja niihin liittyy suuri sairastuvuus ja kuolleisuus imeväisillä ja vanhuksilla. Lapset, joilla on synnynnäinen sydänsairaus (CHD), ovat alttiimpia sairastumaan vakaviin VRI:n muotoihin, koska heidän keuhkojensa mekaniikka on muuttunut, mikä johtaa useisiin komplikaatioihin, kuten pidempään sairaalassaoloaikaan, pidempään mekaaniseen ventilaatioon ja korkeampaan kuolleisuuteen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää VRI:n esiintymistiheys sydänleikkauksessa olevilla lapsilla, joilla on CHD, ja verrata tärkeimpiä tuloksia VRI:n esiintymisen tai puuttumisen mukaan. Menetelmät: Tämä oli pitkittäinen, havainnoiva kohorttitutkimus. Nenänielun eritenäytteet kerättiin ennen ja jälkeen sydänleikkauksen toukokuusta 2013 toukokuuhun 2014. Hengitystievirukset havaittiin CLART Pneumovir® -ohjelmalla. Tulokset: Mukaan otettiin 48 potilasta. Löysimme VRI:n preoperatiivisesti 16 lapsella, joilla oli CHD ennen leikkausta (33,3 %), ja uusien infektioiden esiintyvyys oli 8,3 % (4 potilasta). Tässä tutkimuksessa nämä kaksi ryhmää eivät kuitenkaan eronneet toisistaan univariaattianalyyseissä missään tutkituista lopputuloksista. Monimuuttujaregressiomalleissa, joissa ikä ja STAT-luokka oli korjattu, VRI:n esiintymisellä ei ollut merkittävää vaikutusta tärkeimpiin lopputuloksiin. Päätelmät: Johtopäätöksenä voidaan todeta, että VRI oli yleinen avosydänleikkauksessa olevilla lapsilla, mutta VRI:n olemassaolo ei vaikuttanut tärkeimpiin lopputuloksiin tässä kohortissa.

**Tulos**

Virusperäisten hengitystieinfektioiden epidemiologia sydänleikkauksessa olevilla lapsilla

**Esimerkki 1.3229**

Ranskassa tehtiin kaksi monikeskustutkimusta Cryptosporidium-infektion esiintyvyyden arvioimiseksi vasikoilla käyttäen kvalitatiivista ELISA-menetelmää Cryptosporidium-koproantigeenien ja ookystien osoittamiseksi. Ensimmäiseen tutkimukseen osallistui 4-12 päivän ikäisiä vasikoita kuudessa lypsylehmien jakelukeskuksessa, joihin kerättiin vasikoita seitsemältä hallintoalueelta (Aquitaine, Bretagne, Franche-Comté, Lorraine, Normandie, Nord, Pays de Loire). Jokaiselta alueelta valittiin 20 vasikkaa joka kuukausi 12 peräkkäisen kuukauden ajan (lokakuu 1995-syyskuu 1996). Cryptosporidium-tartunnan esiintyvyys oli 17,9 % (luottamusväli 95 % = [16,1 %; 19,8 %]) 1628 valitusta vasikasta, joista vain 5,3 %:lla oli ripuli. Marraskuun 1995 ja toukokuun 1996 välisenä aikana toteutettuun toiseen tutkimukseen osallistui 4-21 päivän ikäisiä vasikoita, jotka eläinlääkärit tutkivat valituilla 189 lypsy- tai emolehmätilalla kymmenessä departementissa (Allier, Cantal, Creuse, Doubs, Ille-et-Vilaine, Maine-et-Loire, Manche, Pas-de-Calais, Saône-et-Loire, Vendée). Kryptosporidioita havaittiin 105 tilalla (55,6 %). Tutkituista 440 vasikasta, joista 398:lla (90,5 %) oli ripuli, kryptosporidioita löytyi 191 eläimestä, eli esiintyvyys oli 43,4 % (C.I. 95 % = [38,8 %; 48,0 %]). Vasikoiden rodulla ja säilytystyypillä oli hyvin vähän vaikutusta esiintyvyyteen tässä tutkimuksessa. Joitakin alueellisia eroja oli havaittavissa, vaikka kryptosporidiainfektio onkin laajalle levinnyt. Kuukausittaiset vaihtelut voivat liittyä poikimisten kausihuippuihin, jolloin tartuntojen määrä on alhaisempi kesällä.

**Tulos**

Cryptosporidium-infektion esiintyvyys vasikoilla Ranskassa

**Esimerkki 1.3230**

Oraaliset kortikosteroidit ovat akuutin astman hoidon kulmakivi päivystysosastolla. Viimeaikainen näyttö on herättänyt epäilyjä tämän hoidon tehokkuudesta esikouluikäisillä lapsilla, joilla on viruksen aiheuttama hengityksen vinkuminen, ja tupakoivilla aikuisilla. Tutkimuksen tavoitteet ovat seuraavat: (Suunnitelmana on prospektiivinen kohorttitutkimus, johon osallistuu 1008 1-17-vuotiasta lasta, jotka täyttävät astman tiukan määritelmän ja joiden kliininen pistemäärä on ≥4 validoidussa pediatrisen hengityksen arviointimittarissa (Pediatric Respiratory Assessment Measure, PRAM). Kaikki lapset saavat vakioidun vaikeusastekohtaisen hoidon, jossa käytetään prednisonia/prednisolonia ja rinnakkaislääkkeitä (salbutamolia ja/tai ipratropiumbromidia). Määräävät tekijät, eli viruksen aiheuttama etiologia, ympäristön tupakansavu ja yhden nukleotidin polymorfismi, dokumentoidaan objektiivisesti. Ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma on sairaalahoitoon joutuminen 72 tunnin kuluessa. Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluvat muut astman vaikeusasteen mittarit ja toipumisaika 7 päivän kuluessa indeksikäynnistä. Tutkimuksen teho on 80 prosenttia, jotta voidaan havaita 7,5 prosentin riskiero, joka liittyy kuhunkin tekijään, verrattuna 21 prosentin lähtötason riskiin, kun α on 0,05. Kaikilta osallistuvilta laitoksilta on saatu eettinen hyväksyntä. Heikentynyt vaste systeemisille steroideille tietyissä alaryhmissä haastaa nykyiset käytännöt ja edellyttää parempien lähestymistapojen välitöntä etsimistä. Mahdollinen isännän ja ympäristön välinen vuorovaikutus laajentaa ymmärrystämme.

**Tulos**

Determinants Of Oral corticosteroid Responsiveness in Wheezing Asthmatic Youth (DOORWAY): protokolla prospektiiviselle monikeskuksiselle kohorttitutkimukselle lapsista, joilla on akuutti keskivaikea tai vaikea astman pahenemisvaihe Determinants Of Oral corticosteroid Responsiveness in Wheezing Asthmatic Youth (DOORWAY): protokolla prospektiiviselle monikeskuksiselle kohorttitutkimukselle lapsista, joilla on akuutti keskivaikea tai vaikea astman pahenemisvaihe.

**Esimerkki 1.3231**

Tiedot kaikista vuonna 2009 ilmoitetuista A(H1N1)-pandemian influenssatapauksista saatiin China Information System for Disease Control and Prevention -järjestelmästä. Tapausten alueellis-ajallisia jakautumismalleja luonnehdittiin alueellisen analyysin avulla. Matkailuun liittyvien riskitekijöiden vaikutusta taudin leviämiseen analysoitiin eloonjäämisanalyysin avulla, ja paikalliseen leviämiseen liittyvät ilmastotekijät tunnistettiin monitasoisen Poisson-regression avulla, molemmat piirikuntatasolla. Tulokset osoittivat, että epidemia ulottui laajalle maantieteelliselle alueelle, ja eniten tartunnan saaneita alueita oli Länsi-Kiinassa. Esiintyvyydessä havaittiin merkittäviä eroja ikäryhmien välillä, ja esiintyvyys oli suurimmillaan kouluikäisillä lapsilla. Yleisesti ottaen epidemia levisi kaakosta luoteeseen. Lentokenttien läheisyys ja valtateiden tai moottoriteiden mutta ei rautateiden risteys olivat muuttujia, jotka liittyivät taudin esiintymiseen maakunnassa. Alhaisempi lämpötila ja alhaisempi suhteellinen kosteus olivat ilmastotekijöitä, jotka helpottivat paikallista leviämistä sen jälkeen, kun koulujen kesälomien ja yleisten vapaapäivien vaikutukset sekä väestöntiheys ja hoitolaitosten tiheys oli korjattu. Nämä tulokset osoittavat, että kotimaanmatkailuun, väestötiheyteen ja ilmastotekijöihin keskittyvillä toimenpiteillä voisi olla merkitystä tulevien influenssapandemioiden kansanterveysvaikutusten lieventämisessä.

**Tulos**

Vuoden 2009 A(H1N1)-influenssapandemian alkuperäinen osuus ja riskitekijät Manner-Kiinassa

**Esimerkki 1.3232**

Infektioiden torjunta on olennainen osa terveydenhuoltoa. Kirjallisuuden mukaan useimpien terveydenhuollon ammattilaisten tietämys infektioiden torjunnan periaatteista ja standardeista on heikko tai vähintäänkin riittämätön. Tutkimuksia, joissa tarkasteltaisiin ensihoitajien tietämystä infektioiden torjunnan periaatteista ja standardeista, erityisesti Australian sairaalahoitoa edeltävässä kontekstissa, on vähän. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää ensihoitajien tietämys infektioiden torjunnan standardimääritelmistä ja -periaatteista australialaisessa ensihoitojärjestelmässä (EMS). Luottamuksellinen ja nimetön postikysely jaettiin kaikille Australian osavaltion laajuisessa sairaankuljetuspalvelussa työskenteleville ensihoitajille (n=2274). Kyselyjä palautettiin yhteensä 1258 kappaletta - vastausprosentti oli 55,3 %. Vain 46,2 prosenttia (n=581) osallistujista tunnisti "infektioketjun" oikeat osat. Osallistujista 27,9 prosenttia (n=347) tunnisti "sairaalainfektion" määritelmän oikein. Alle viidesosa (17,2 %, n=217) osallistujista tunnisti "standardit ja lisävarotoimet" nykyiseksi infektioiden torjuntajärjestelmäksi. Alle puolet (41,6 %, n=523) otoksesta tunnisti oikein käsienpesun ensisijaiseksi infektioiden torjuntastrategiaksi ristiininfektioiden ehkäisemiseksi. Tämän tutkimuksen mukaan ensihoitajien tietämys infektioiden torjunnan perusperiaatteista ja -standardeista on heikko tällä lainkäyttöalueella, ja se suosittelee kattavien infektioiden torjuntaa koskevien täydennyskoulutusohjelmien käyttöönottoa. Tarvitaan lisätutkimuksia sen selvittämiseksi, voidaanko nämä tulokset toteuttaa käytännössä ja miten.

**Tulos**

Ensihoitajan tietämys infektioiden torjunnan periaatteista ja standardeista australialaisessa hätälääkintäjärjestelmässä (EMS).

**Esimerkki 1.3233**

Yhdysvalloissa vuosina 2016-2017 kerätyistä sikojen uloste- ja suunäytteistä havaittiin yhdessä alkuperäisen yhdysvaltalaisen PEDV:n kanssa neljä erilaista sikojen epidemiaripuliviruksen (PEDV) muunnosta, joissa on suuri deletio piikkiproteiinissa. Kaksi variantista on samankaltaisia kuin Japanissa tunnistetut variantit: toinen sisältää 194-aa-deleetion, joka on sama kuin PEDV:n variantti TTR-2/ JPN/2014, ja toinen sisältää 204-aa-deleetion, joka on sama kuin PEDV:n variantti JKa-292/CS1de204. Löytyi kaksi uutta S1 NTDdel PEDV -varianttia: toinen sisältää 201-aa-deletiivin, joka sijaitsee jäännösten 30-230 kohdalla, ja toinen 202-aa-deletiivin, joka sijaitsee S-proteiinin jäännösten 24-225 kohdalla. Tämä on ensimmäinen raportti S1 NTD-del PEDV -varianttien ja alkuperäisen yhdysvaltalaisen PEDV-kannan samanaikaisesta tartunnasta yhdysvaltalaisissa sioissa, mikä osoittaa, että PEDV kehittyy edelleen sioissa ja saattaa olla vastuussa tautimallin muutoksista.

**Tulos**

Yhdysvalloissa tunnistetut uudet sikojen epidemiallisen ripuliviruksen variantit, joissa on suuria deletioita piikkiproteiinissa, 2016-2017.

**Esimerkki 1.3234**

Yhteisöperäinen keuhkokuume (CAP) on edelleen yksi yleisimmistä vakavista lasten infektioista maailmanlaajuisesti. Tässä katsauksessa tuomme esiin tärkeää kirjallisuutta ja viimeaikaisia tieteellisiä löydöksiä, jotka ovat edistäneet lasten CAP:n nykyistä ymmärtämistä. Käymme läpi lapsuusiän CAP:n nykyistä epidemiologiaa kehittyneissä maissa, arvioimme etiologian ja ennusteen diagnostisen testauksen tilaa ja keskustelemme taudin hoidosta ja tulevista tutkimusalueista viimeaikaisten kansallisten ohjeiden yhteydessä.

**Tulos**

Yhteisöperäinen keuhkokuume konjugaattirokotteiden aikakaudella

**Esimerkki 1.3235**

Tämän artikkelin tarkoituksena on tunnistaa SARS-CoV-piikkiproteiinille spesifistä neutraloivaa monoklonaalista vasta-ainetta (MAb) 2C5 vastaava epitooppi. Kohteena käytettiin vasta-ainetta, ja kolme kierrosta biopankkia suoritettiin fageilla esitetyn peptidikirjaston avulla. Kolmannen panorointikierroksen jälkeen poimittiin satunnaisesti 20 faagiplakki-kloonia, joiden sitoutumiskyky MAb 2C5:n kanssa analysoitiin ELISA:lla. Näytetty sekvenssianalyysi osoitti, että 20:stä faagiklooneista kahdeksan kloonia näytti samaa seitsemänpeptidistä TPEQQFT:tä. Kaikki nämä kahdeksan faagikloonia osoittivat voimakkainta sitoutumisaktiivisuutta 2C5:n kanssa faagin ELISA-analyysissä. Lisäksi faagit, joilla oli TPEQQFT-peptidi, pystyivät spesifisesti estämään MAb 2C5:n sitoutumisen SARS-CoV-piikkiproteiiniin. Tulokset osoittivat, että TPEQQFT on mimeettinen epitooppipeptidi, joka sisältää neutraloivan MAb 2C5:n. Tämä tutkimus voi antaa tietoa piikkiproteiinin rakenteellisia ja toiminnallisia analyysejä ja rokotteen kehittämistä varten vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää varten.

**Tulos**

SARS-CoV-piikkiproteiinille spesifiseen monoklonaaliseen vasta-aineeseen 2C5 sitoutuneen mimotooppipeptidin tunnistaminen faagin näyttämän peptidikirjaston avulla

**Esimerkki 1.3236**

Taustaa: On epäsuoraa näyttöä siitä, että lisääntynyt infektiotaakka on yhteydessä IgE-välitteisen allergian vähentyneeseen esiintyvyyteen lapsuudessa. Tavoite: Selvittää, onko 13 eri viruksen serostatuksen ja vanhempien ilmoittamien infektioiden ja IgE-herkistymisen välillä yhteyttä 2-vuotiailla lapsilla. Tutkia, onko sytomegaloviruksen (CMV) ja Epstein-Barr-viruksen (EBV) välillä vuorovaikutusta IgE-herkistymisen suhteen. Menetelmät: Yhteensä 246:ta pikkulasta seurattiin prospektiivisesti 2-vuotiaaksi asti kliinisillä tutkimuksilla, ihopistokokeilla ja spesifisillä IgE-analyyseillä sekä analysoimalla seropositiivisuus adenovirusta, influenssaa, parainfluenssaa, hengitysteiden syncytialivirusta, CMV:tä, EBV:tä, herpes simplex -virusta, ihmisen herpesvirusta 6 ja varicella-zoster-virusta vastaan. Tulokset: Oli jonkin verran näyttöä siitä, että IgE-herkistyminen (24 %) oli yleisempää lapsilla, jotka olivat seropositiivisia muutamaa virusta vastaan, verrattuna lapsiin, jotka olivat seropositiivisia monia viruksia vastaan, mutta tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää, eikä ryhmien välillä ollut johdonmukaista suuntausta. IgE-herkistyminen oli tilastollisesti merkitsevästi harvinaisempaa kahden vuoden iässä lapsilla, jotka olivat seropositiivisia EBV:tä mutta eivät muita viruksia vastaan (mukautettu kertoimen suhde 0,34; 95 % CI 0,14-0,86). Sekä CMV- että EBV-vasta-aineiden seropositiivisuuden yhteisvaikutus pienensi IgE-herkistymisen riskiä entisestään (vuorovaikutuksen mukautettu kertoimen suhde 0,10; 95 % CI 0,01-0,92), mikä viittaa CMV-seropositiivisuuteen liittyvään vaikutuksen muuttumiseen. Päätelmät: Tuloksemme osoittavat, että EBV-infektion saaminen kahden ensimmäisen elinvuoden aikana liittyy IgE-herkistymisen pienentyneeseen riskiin, ja tätä vaikutusta vahvistaa CMV:n samanaikainen infektio. (J Allergy Clin Immunol 2005;116: 438-44.)

**Tulos**

Suojaako varhainen EBV-infektio IgE-herkistymiseltä?

**Esimerkki 1.3237**

a b s t r a k t Kolme ionista nestettä, [BMIM][BF 4 ], joka on seostettu 60 mol-% LiCl:llä ([BMIM][BF 4 ]-LiCl), N,N,N,N,N-tetrametyyliguanidiniumtrifluoroasetaatti (TMGT) ja N,N,N,N,N-tetrametyyliguanidiniumtriflaatti (TMGT f ), osoittautuivat käyttökelpoisiksi katalyytin liuottimina isatiinien kontrolloidussa 3-indolyloinnissa. Tutkimuksemme osoitti, että isatiinin ja indolien välinen reaktio [BMIM] [BF 4 ]-LiCl- tai TMGT f -medioissa pysähtyy kahden komponentin yhteenliittämisvaiheeseen, jolloin saadaan 3-indolyyli-3-hydroksiindoliini-2-oneja, kun taas ionisessa nesteessä TMGT reaktio etenee Friedel-Crafts-substituution kautta, jolloin saadaan symmetrisiä 3,3-di(indoli-3-yyli)indoliini-2-oneja. Hyödyntääksemme näiden ionisten nesteiden vaikutusten eroa reaktion etenemiseen suunnittelimme kaksivaiheisen protokollan epäsymmetristen 3,3-di(indoli-3-yyli)indoliini-2-oneiden tehokasta synteesiä varten.

**Tulos**

Symmetristen ja epäsymmetristen 3,3-di(indolyyli)indoliini-2-onien synteesi ionisten nesteiden kontrolloidulla katalyysillä

**Esimerkki 1.3238**

Taustaa: Ribonukleiinihappomolekyyleillä (RNA) on tärkeä rooli monissa biologisissa prosesseissa, kuten geenien ilmentymisessä ja säätelyssä. Niiden sekundäärirakenteet ovat ratkaisevia RNA:n toiminnallisuuden kannalta, ja sekundäärirakenteiden ennustamista tutkitaan laajasti. Aiemmat tutkimuksemme osoittavat, että pitkien sekvenssien leikkaaminen lyhyemmiksi paloiksi, palojen sekundäärirakenteiden ennustaminen itsenäisesti termodynaamisilla menetelmillä ja koko sekundäärirakenteen rekonstruoiminen ennustetuista palarakenteista voi tuottaa paremman tarkkuuden kuin sekundäärirakenteen ennustaminen käyttäen RNA-sekvenssiä kokonaisuudessaan. Paloittelussa, ennustamisessa ja rekonstruoinnissa voidaan käyttää erilaisia menetelmiä ja parametreja, joista jotkut tuottavat tarkempia ennusteita kuin toiset. Tässä artikkelissa tutkimme kolmen erilaisen chunking-menetelmän ennustustarkkuutta ja tehokkuutta käyttäen seitsemää suosittua sekundäärirakenteiden ennustusohjelmaa, joita sovelletaan kahteen RNA:n tietokokonaisuuteen, joilla on tunnetut sekundäärirakenteet ja jotka sisältävät sekä pseudoknottisia että ei-pseudoknottisia sekvenssejä, sekä viruksen genomin RNA:n perhettä, jonka rakenteita ei ole aiemmin ennustettu. Hadoopiin perustuva modulaarinen MapReduce-kehyksemme mahdollistaa ongelman tutkimisen rinnakkaisessa ja kestävässä ympäristössä. Tulokset: Keskimäärin enimmäistarkkuuden säilymisarvot ovat chunking-menetelmiemme ja seitsemän ennustusohjelman osalta suurempia kuin yksi 50 ei-pseudoknottisen sekvenssin kohdalla, mikä tarkoittaa, että chunking-menetelmällä ennustettu sekundäärirakenne muistuttaa enemmän todellista rakennetta kuin koko sekvenssiä käyttämällä ennustettu sekundäärirakenne. Havaitsemme samanlaisia tuloksia 23 pseudoknotted-sekvenssin kohdalla lukuun ottamatta NUPACK-ohjelmaa, joka käyttää keskitettyä chunking-menetelmää. Nodaviridae-virusperheen 14 pitkää RNA-sekvenssiä koskeva suorituskykyanalyysi hahmottaa, miten karkearakeinen chunkingin ja ennusteiden kartoitus MapReduce-kehyksessä osoittaa lyhyempiä läpimenoaikoja lyhyille RNA-sekvensseille. RNA-sekvenssien pituuden kasvaessa hienojakoinen kartoitus voi kuitenkin ylittää karkearakeisen kartoituksen suorituskyvyssä. Päätelmät: Käyttämällä MapReduce-kehystämme yhdessä tarkkuuden säilyttämistulosten tilastollisen analyysin kanssa havaitsemme, miten inversiopohjaiset chunking-menetelmät voivat päihittää koko sekvenssiä käyttävät ennusteet. Kappalepohjainen lähestymistapamme mahdollistaa myös hyvin pitkien RNA-sekvenssien sekundäärirakenteiden ennustamisen, mikä ei ole mahdollista pelkästään perinteisillä menetelmillä. Kuva 1 RNA:n sekundäärirakenteiden peruselementit. Kantasilmukka (a) ja pseudoknot (b). Zhang et al. BMC Structural Biology 2013, 13(Suppl 1):S3.

**Tulos**

RNA:n sekundäärirakenteen ennustamisen tarkkuuden ja tehokkuuden parantaminen sekvenssin segmentoinnin ja MapReducen avulla

**Esimerkki 1.3239**

Perinteisen kiinalaisen lääkkeen "ban lan gen" (Isatis indigotica -juuren) vesipohjaisesta keitoksesta eristettiin viruslääkkeenä toimiva luonnontuote CI -39, joka on NNRTI (ei-nukleosidinen käänteistranskriptaasin estäjä) (EC 50 ¼ 3,40 mM). Sen uusi rakenne määritettiin metyyli(1-metoksi-1H-indoli-3-yyli)asetamidobentsoaatiksi spektroskopian avulla ja vahvistettiin röntgendiffraktiolla. CI -39:n ja 57 uuden johdannaisen (24:n, joiden EC 50 -arvot olivat 0,06e8,55 mM) synteesin ja rakenne-aktiivisuussuhteen (SAR) tutkimuksen avulla saatiin kaksi optimoitua johdannaista 10f ja 10i (EC 50 : 0,06 mM ja 0,06 mM), joiden aktiivisuus oli verrattavissa NVP:n aktiivisuuteen (EC 50 ≈¼ 0,03 mM). Lisäarviointi varmisti, että 10f ja 10i olivat RT-DNA-polymeraasin estäjiä, ja niillä oli NVP:hen verrattuna parempi aktiivisuus ja lääkeresistenssin kertaistuminen seitsemää eri mutaatioita kantavaa NNRTI-resistenttiä kantaa vastaan. Erityisesti 10i (EC 50 ¼ 0,43 mM) oli aktiivisempi L100I/K103N-kaksoismutaatiokantaan verrattuna sekä NVP:hen (EC 50 ¼ 0,76 mM) että EFV:hen (EC 50 ¼ 1,08 mM). Molekyylinen telakointi osoitti mahdollisen sitoutumismallin 10i:n ja RT:n välillä ja paljasti 10i:n aktiivisuusmekanismin NNRTI-resistenttejä kantoja vastaan. a Kemiallisen siirtymän arvot (d) mitattiin 1 H:n osalta 500 MHz:ssä ja 13 C:n osalta 125 MHz:ssä. Protonien kytkentävakiot (J) Hz:nä on ilmoitettu suluissa. Määritykset perustuivat DEPT-, 1 He 1 H COSY-, HSQC- ja HMBC-kokeisiin. C. Xu et al.

**Tulos**

N-alkoksi-indolyyliasetamidin löytäminen, synteesi ja optimointi Isatis indigotica -juuresta peräisin olevaa NNRTI-resistenttejä mutaatioita kantavaa HIV-1:tä vastaan.

**Esimerkki 1.3240**

Rhinoviruksen (RV) rooli vakavien lastentautien patogeneesissä on edelleen kiistanalainen. Tarkoituksenamme oli tutkia RV:n molekyylisen alatyypityksen, nenänielun viruskuormituksen ja viremian yhteyttä lapsuusiän keuhkokuumeeseen. Tapausten ja kontrolliryhmien nenänielu- ja verinäytteet testattiin RV:n varalta ja 5′ ei-koodaava alue sekvensoitiin. Tapauksissa ja kontrolleissa havaittiin samankaltainen RV:n esiintyvyys nenänielussa (23 % vs. 22 %, P = 0,66), samankaltainen RV:n lajijakauma (A, B, C = 44 %, 8 %, 44 % vs. 48 %, 7 %, 38 %; P = 0,66) ja samankaltainen viruskuorma (4,0 ja 3,7 log10 kopiota/ml, P = 0,062). RV-virusviremia oli kuitenkin 4,01-kertainen (aOR 95 % CI: 1,26-12,78) yleisempi tapausten (7 %) kuin kontrollien (2 %) keskuudessa, P = 0,019. Lisäksi tapausten ja kontrollien keskuudessa RV-C:hen liittyi useammin viremia (14 % ja 4 %, P = 0,023) kuin RV-A:han (2 % ja 1 %; P = 0,529). Näin ollen RV-viremiaa voidaan käyttää mittarina, jonka avulla RV:n syy-yhteys voidaan osoittaa keuhkokuumeen vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla.

**Tulos**

Prospektiivinen tapaus-verrokkitutkimus Rhinoviruksen nasofaryngeaalisen viruskuorman ja viremian yhteydestä eteläafrikkalaisilla lapsilla, jotka on sairaalahoitoon otettu vakavan keuhkokuumeen vuoksi.

**Esimerkki 1.3241**

Vaikka SARS-CoV-2:n viruskuorman osoittamista hengitystietutkimusnäytteistä on käytetty laajalti uuden koronavirustartunnan diagnosointiin, on kiistatonta, että seerumin SARS-CoV-2-nukleiinihappoa (RNAaemia) voitiin havaita murto-osalla COVID-19-potilaista. Ei ole kuitenkaan selvää, voidaanko RNAemian esiintyvyys suhteuttaa sytokiinimyrskyn esiintymiseen tai tiettyyn potilasryhmään. Tähän tutkimukseen osallistui 48 COVID-19-potilasta, jotka otettiin vastaan PLA:n Central Theater Commandin yleissairaalaan, joka on nimetty sairaala Wuhanissa, Kiinassa. Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään Kiinan kansallisen terveyskomission julkaiseman Dia gnosis and Treatment of New Coronavirus Pneumonia (versio 6) mukaisesti. Kliiniset ja laboratoriotiedot kerättiin. Seerumin viruskuormitus ja seerumin IL-6-tasot määritettiin. Rutiininomaista tilastollista analyysia lukuun ottamatta käytettiin yleistettyjen lineaaristen mallien (GLM) analyysia potilaan tilan ennustemallin laatimiseksi reaaliaikaisen RT-PCR:n Ct-arvon perusteella. Tulos osoitti, että RNA-aemiatapaukset vahvistettiin yksinomaan kriittisesti sairaiden potilaiden ryhmässä, ja ne näyttivät heijastavan sairauden vakavuutta. Lisäksi tulehdussytokiini IL-6:n pitoisuudet olivat merkittävästi koholla kriittisesti sairailla potilailla, mikä on lähes 10-kertaisesti korkeampi kuin muilla potilailla. Vielä tärkeämpää on, että erittäin korkea IL-6-taso korreloi läheisesti RNA-aemian esiintyvyyden (R=0,902) ja COVID-19-potilaiden elintoimintojen (R= -0,682) kanssa. Seerumin SARS-CoV-2 -viruskuorma (RNAaemia) liittyy vahvasti sytokiinimyrskyyn, ja sen avulla voidaan ennustaa COVID-19-potilaiden huonoa ennustetta. Lisäksi tuloksemme viittaavat vahvasti siihen, että sytokiini IL-6:ta olisi pidettävä terapeuttisena kohteena kriittisesti sairailla potilailla, joilla on liiallinen tulehdusvaste. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittajalle/rahoittajalle, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Seerumin havaittavissa oleva SARS-CoV-2 -viruskuorma (RNAaemia) liittyy läheisesti voimakkaasti kohonneeseen interleukiini 6:n (IL-6) tasoon kriittisesti sairailla COVID-19-potilailla.

**Esimerkki 1.3242**

Elefanttien endoteliotrooppinen herpesvirus-hemorraginen tauti (EEHV-HD) on nuorten aasianorsujen akuuttien, erittäin kuolemaan johtavien hemorragisten sairauksien pääasiallinen aiheuttaja. Vaikka EEHV-HD-tapauksissa havaitaan usein monosytopeniaa, monosyyttien merkitystä EEHV-taudin patogeneesissä ei tunneta. Tässä tutkimuksessa pyritään selittämään monosyyttien/makrofagien reaktioita EEHV-HD:n patogeneesissä. Analysoitiin verinäytteitä, pakastekudoksia ja formaliiniin kiinnitettyjä, parafiiniin upotettuja (FFPE) kudoksia EEHV1A-HD:ltä, EEHV4-HD:ltä, EEHV1A:n ja 4-HD:n kanssa samanaikaisesti tartunnan saaneilta ja EEHV-negatiivisilta vasikoilta. Lisäksi tutkittiin perifeerisen veren mononukleaarisia soluja (PBMC) pysyvistä EEHV4-infektoituneista ja EEHV-negatiivisista vasikoista. Tulokset osoittivat Iba-1-positiivisten makrofagien lisääntynyttä infiltraatiota EEHV-HD:tä sairastavien norsuvasikoiden sisäelinten tulehtuneissa kudoksissa. Lisäksi solujen apoptoosi lisääntyi EEHV-HD:tä sairastavien norsujen kudoksissa, erityisesti PBMC:ssä, verrattuna EEHV-negatiiviseen kontrolliin. Jatkuvasti EEHV4-infektoituneiden norsujen PBMC:ssä sytokiinien mRNA-ekspressio oli korkea, erityisesti TNF-α:n ja IFN-γ:n nouseva säätely. Lisäksi viruspartikkeleita havaittiin pysyvien EEHV4-infektoituneiden norsujen monosyyttien sytoplasmassa. Tutkimuksemme osoitti ensimmäistä kertaa, että PBMC-solujen apoptoosi lisääntyi EEHV-HD-tapauksissa. Lisäksi tämä tutkimus osoitti, että monosyytit voivat toimia viruksen leviämisen välikappaleena Aasian norsujen EEHV-infektiossa.

**Tulos**

Monosyyttien/makrofagien mahdolliset roolit Aasian elefanttien (Elephas maximus) endoteliootrooppisen herpesviruksen (EEHV) aiheuttamien infektioiden vasteessa.

**Esimerkki 1.3243**

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että influenssarokotteiden teho on heikompi iäkkäillä kuin nuorilla aikuisilla. Tässä tutkimuksessa arvioimme kaupallisesti saatavilla olevan inaktivoidun influenssarokotteen (Fluzone 1 ) immunogeenisuutta ja suojatehoa nuorilla aikuisilla ja iäkkäillä hiirillä. C57/BL6-hiirille annettiin kerta- tai kaksoisimmunisointi Fluzone 1:llä CpG:n kanssa tai ilman CpG:tä, ja ne altistettiin intranasaalisesti H1N1 A/California/09 -virukselle. CpG:llä adjuvantoidun Fluzone 1:n kaksoisimmunisointi aiheutti nuorilla aikuisilla hiirillä parhaan suojan, johon liittyi influenssaspesifisen IgG:n lisääntyminen, kohonneet HAI-tiitterit, alentuneet virustitterit ja keuhkotulehdus. Sitä vastoin rokotusaikataulu, joka antoi täysin suojaavan immuniteetin nuorille aikuisille hiirille, antoi vain rajoitetun suojan iäkkäille hiirille. Iäkkäiden hiirten antigeeniä esittävien solujen havaittiin reagoivan huonommin in vitro -stimulaatioon Fluzonella ja CpG:llä, mikä saattaa osittain selittää tämän tuloksen. Tietomme tukevat tutkimuksia, jotka ovat osoittaneet influenssarokotteiden rajallisen tehokkuuden iäkkäillä ihmisillä, ja ne antavat tärkeää tietoa immunogeenisempien rokotteiden suunnittelun kannalta tässä ikäryhmässä.

**Tulos**

CpG parantaa influenssarokotteen tehoa nuorilla aikuisilla mutta ei ikääntyneillä hiirillä.

**Esimerkki 1.3244**

Luonnonkatastrofien esiintymistiheys, sosiaaliset ja taloudelliset vaikutukset ovat lisääntyneet eksponentiaalisesti viime vuosikymmeninä. Kaupungit ja maat eri puolilla maailmaa ovat alkaneet ymmärtää, että nämä tapahtumat eivät ole enää "sadan vuoden" myrskyjä, vaan ne toistuvat muutaman vuoden sisällä. Kaupungistumisen jatkuessa tällä vuosisadalla yhä useammat ihmiset ja taloudellinen toiminta keskittyvät riskialueille, erityisesti kun Aasian ja Afrikan kaupunkeihin saapuvat uudet asukkaat keskittyvät todennäköisesti suurimman riskin alueille, aivan kuten nykyään Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa. Tässä artikkelissa tarkastellaan luonnonkatastrofien viimeaikaista kasvua ja pohditaan, miten systeemilähestymistapa voi parantaa lähestymistapoja näiden riskien lieventämiseen ja niihin sopeutumiseen sekä tällaisista tapahtumista toipumiseen.

**Tulos**

Luonnonkatastrofien sietokykyä koskeva systeeminen lähestymistapa

**Esimerkki 1.3245**

Laji: toistaiseksi nimeämättömät solut voivat käynnistää toisen merogoniasyklin, jonka tuloksena syntyy neljä tyypin II tarttuvaa merotsoiittia. Immuunipuutteisilla isännillä suvuton sykli voi olla jatkuva. Vaihtoehtoisesti II-tyypin merosoiittien merotsoiitit voivat käynnistää sukupuolisen kehityskierron. (4a) Mikrogametosyytit tuottavat 12-16 mikrogametoa. (4b) Isäntäsoluista vapautuvat mikrogametosyytit etsivät ja hedelmöittävät makrogametosyyttejä. (5) Syntynyt zygootti erilaistuu ookystaksi (la), joka vapautuu suolen luumeniin. (6) Paksuseinäiset ja ohutseinäiset ookystat, jotka ovat sporulaation eri vaiheissa, poistuvat isännästä ulosteessa. Ohutseinäiset ookystat voivat repeytyä spontaanisti isännässä, mikä takaa pysyvän infektion immuunipuutteisilla isännillä (nuoli 6:sta 3a:een). (7) Yhden nisäkäslajin isännästä vapautuva ookysta voi tartuttaa monenlaisia muiden lajien nisäkkäitä. Nuoret eläimet ovat alttiimpia tartunnalle. (Mukailtu luvalla lähteestä Despommier ja Karapelou, 1987.

**Tulos**

Kryptosporidioosi Idahon karitsoilla: luonnolliset ja kokeelliset tartunnat.

**Esimerkki 1.3246**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on nouseva zoonoosivirus, jota pidetään yhtenä suurimmista yleisistä uhkista, ja Maailman terveysjärjestö WHO on ilmoittanut tammikuuhun 2019 mennessä yhteensä 2 298 laboratoriovahvistettua tapausta ja 811 siihen liittyvää kuolemantapausta. Viruksen oletettiin tarttuvan Lähi-idän maista löytyvistä kameleista eläinten ja ihmisten vuorovaikutuksen kautta. Genomin rakenne antoi tietoa viruksen patogeenisuudesta ja siihen liittyvistä virulenttisista tekijöistä, joita viruksessa esiintyy. Viimeaikaiset tutkimukset osoittivat, että uusien terapeuttisten strategioiden kehittämisestä immuniteetin aikaansaamiseksi virusta vastaan oli saatavilla vain vähän tietoa. MERS-CoV-infektion vakavuus korostaa tehokkaiden lähestymistapojen tarpeellisuutta erilaisten terapeuttisten keinojen kehittämiseksi. Näin ollen tässä katsauksessa esitellään kattavasti ja kriittisesti viimeaikaisia näkökohtia, jotka koskevat viruksen epidemiologiaa, viruksen genomin rakenteellisia ja toiminnallisia ominaisuuksia, viruksen pääsyä ja siirtymistä, patogeneesin tärkeimpiä mekanismeja ja niihin liittyviä virulentteja tekijöitä, nykyisiä eläinmalleja, havaitsemismenetelmiä ja uusia strategioita rokotteiden kehittämiseksi MERS-CoV:tä vastaan. Katsauksessa esitellään lisäksi molekyyli- ja laskennallisia virtuaaliseulonta-alustoja, jotka tarjoavat tietoa mahdollisten lääkekohteiden ja uusien johtavien molekyylien tunnistamisesta terapeuttisten keinojen kehittämistä varten.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektioiden patogeneesimekanismia, eläinmalleja ja uusia terapeuttisia interventioita koskevat viimeaikaiset näkökohdat.

**Esimerkki 1.3247**

Pienet ja keskisuuret matkailu- ja hotelli- ja ravintola-alan yritykset ovat usein alttiita erilaisille vaaratekijöille, jotka aiheuttavat huolta riskeistä. Vakuutus on tunnustettu yhdeksi riskinhallintastrategiaksi, mutta todisteet osoittavat, että pk-yritysten vakuutusten käyttö on ollut vähäistä. Tutkijat eivät kuitenkaan ole juurikaan tutkineet tekijöitä, jotka vaikuttavat vakuutusten ottamiseen pk-yritysten keskuudessa. Tutkimukseen valittiin kaksisataa viisikymmentä (250) vastaajaa monivaiheisella otantamenetelmällä. Vahvistavaa faktorianalyysiä, monimuuttujaista logit- ja probit-regressiotekniikkaa käytettiin SMTHE:iden vakuutusten ottamisen taustalla olevien tekijöiden määrittämiseksi. Vakuutuksen ottamista määrittäviksi tekijöiksi tunnistettiin riskihuolet, yrityksen ominaisuudet, vakuutuksen ja muiden epävirallisten riskienhallintamekanismien koetut hyödyt sekä vakuutuspalvelujen tarjoamiseen liittyvät huolenaiheet. Tämä on yksi ensimmäisistä tutkimuksista, joissa annetaan kokonaisvaltainen käsitys tekijöistä, jotka vaikuttavat pk-yritysten vakuutusten ottamiseen Saharan eteläpuolisessa Afrikassa, jossa on niukat luonnonvarat. Tutkimuksen käytännön ja teoreettisia vaikutuksia käsitellään.

**Tulos**

Matkailun johtamisen näkökulmat Pienten ja keskisuurten matkailu- ja majoitusyritysten vakuutusten käyttöönotto resurssipulassa olevassa ympäristössä.

**Esimerkki 1.3248**

Yksittäistapauksia koskevien kokeellisten tietojen syntetisoiminen interventiotutkimuksista, jotka koostuvat henkilöistä, joilla on harvoin esiintyviä sairauksia, ja vaikutuskoko-arvioiden tuottaminen on edelleen haastavaa. Seitsemää vaikutuskokomittaria verrattiin yksittäistapaustutkimuksen (SCD) aineistoon, jossa keskityttiin opettamaan puhetta tuottavan laitteen käyttöä henkilöille, joilla on keskivaikea tai erittäin vaikea kehitysvamma. Vaikutuskokomittareita olivat mediaanin ylittävien datapisteiden prosenttiosuus (PEM), päällekkäisten tietojen prosenttiosuus (PND), parannusasteen ero (IRD), kaikkien päällekkäisten tietojen prosenttiosuus (PAND), Phi, kaikkien parien päällekkäisyyksien puuttuminen (NAP) ja Tau novlap . Tulokset osoittivat, että seitsemästä vaikutuskokomittarista PAND, Phi, IRD ja PND olivat tehokkaampia interventiovaikutusten kvantifioinnissa aineistonäytteessä (N = 285 vaihe- tai olosuhdekontrastia). Tuloksia käsitellään suhteessa kysymyksiin, jotka koskevat vaikutuskokojen poimimista ja laskemista, visuaalista analyysia ja SCD-interventiotutkimusta IDD:ssä. vaikutuskokomittari; puhetta tuottavat laitteet; yksittäistapaussuunnittelu; älylliset ja kehitysvammaiset; näyttöön perustuvat käytännöt Näyttöön perustuvasta käytännöstä (EBP) on tullut standardi yhä useammilla koulutus- ja henkilöstöpalvelualoilla (American Speech-Language-Hearing sovelletun tutkimuksen aloilla, meta-analyysejä voi olla haastavampi toteuttaa, koska sovittujen vaikutuskokomittareiden puuttuminen (Lipsey & Wilson, 2001; Shadish, Hedges, & Pustejovsky, 2014) . Yksi alue, jolla tämä on erityisen ilmeistä, liittyy interventiotutkimuksiin, jotka koskevat vähän esiintyviä väestöryhmiä, kuten kehitysvammaisia henkilöitä, joilla on keskivaikea tai syvä kehitysvammaisuus. Esimerkiksi kehitysvammaisille henkilöille, joilla on keskivaikea tai syvä kehitysvamma, suunnattujen puheentuottolaitteita koskevien interventioiden erityisalalla väestö on erittäin heterogeeninen. Tämä on johtanut siihen, että tutkimukset on tehty pääasiassa yksittäistapaustutkimuksina, joille ei ole olemassa vakiomittausta vaikutuksen suuruudesta. Tässä artikkelissa käytimme SCD:n SGD-interventiotutkimusten tuloksia välineenä arvioidaksemme edelleen SCD-tutkimuksista saatuja erilaisia ei-parametrisia vaikutuskokomittareita. Perustelumme oli osittain käytännöllinen. Toisin sanoen SGD:tä ja vakavia vammoja koskeva kirjallisuus on hallittavissa oleva kirjallisuus. Lisäksi SGD:t edustavat suhteellisen nopeasti kasvavaa aluetta, jossa tablettipohjaiset järjestelmät ovat syntymässä ja lisääntymässä (Kuster, 2012; McNaughton & Light, 2013) . Seuraavissa jaksoissa luodaan lyhyt katsaus SGD:tä ja vaikeavammaisuutta käsittelevään kirjallisuuteen. Tämän jälkeen perustelemme SCD:n vaikutuskokovertailuja, jotka suoritettiin.

**Tulos**

Comparing Single Case Design Overlap-Based Effect Size Metrics From Studies Examining Speech Generating Device Interventions HHS Public Access The Need for Effect Size Clarity for Applied Intervention Research With Low-Incidence Populations Using SGDs

**Esimerkki 1.3249**

Influenssapandemia A H1N1 (sikainfluenssa) puhkesi vuoden 2009 alussa ja aiheutti suuren haasteen terveyspalveluille kaikkialla maailmassa. Aiemmat pandemiat ovat johtaneet tavaroiden varastointiin, tiettyjen väestöryhmien uhreiksi joutumiseen, matkojen peruuttamiseen ja tiettyjen elintarvikkeiden (esim. sianlihan) boikotointiin. Tutkimme ensimmäisiä käyttäytymiseen ja asenteisiin liittyviä reaktioita influenssa A, H1N1:tä ("sikainfluenssa") kohtaan kuuden päivän aikana WHO:n pandemiavaroitustason 5 jälkeen ja näiden reaktioiden alueellisia eroja. Menetelmät: 328 vastaajaa täytti Internetissä tai paperilla toteutetun poikkileikkauskyselytutkimuksen Malesiassa (N = 180) tai Euroopassa (N = 148). Mittareilla arvioitiin muutoksia liikenteen käytössä, pandemiaan varautumisen edellyttämien valmistelutarvikkeiden ostamisessa, koetuissa riskiryhmissä, ahdistuksen indikaattoreissa, arvioitiin kausi-influenssan arvioitua kuolleisuutta, kausi-influenssarokotusten tehokkuutta ja muutoksia sianlihan kulutuksessa Tulokset: 26 prosenttia vastaajista oli "erittäin huolissaan" influenssan uhriksi joutumisesta (42 prosenttia malesialaisista, 5 prosenttia eurooppalaisista, p < .001). 36 % ilmoitti julkisen liikenteen käytön vähenemisestä (48 % malesialaiset, 22 % eurooppalaiset, p < .001), 39 % lentojen peruutuksista (56 % malesialaiset, 17 % eurooppalaiset, p < .001). 8 % oli ostanut valmistelutarvikkeita (esim. kasvonaamareita: 8 % Malesia, 7 % Eurooppa), 41 % Malesia (15 % Eurooppa) aikoi tehdä niin (p < .001). Eurooppalaisista 63 % ja malesialaisista 19 % oli keskustellut pandemiasta ystäviensä kanssa (p < .001). Ryhmiin, joita pidettiin suuressa tartuntariskissä olevina, kuuluivat immuunipuutteiset (87 % vastaajista mainitsi tämän), sikojen kasvattajat (70 %), vanhukset (57 %), prostituoidut/seksuaalisesti erittäin aktiiviset (53 %) ja kodittomat (53 %). Ainoastaan Euroopassa kerätyistä tiedoista 64 prosenttia aliarvioi kausi-influenssan kuolleisuusluvut huomattavasti, ja 26 prosenttia uskoi, että kausi-influenssarokotus antaa suojan sikainfluenssaa vastaan. 7 prosenttia oli vähentänyt tai lopettanut sianlihan syönnin. Kolme prosenttia oli ostanut viruslääkkeitä kotiin käytettäväksi, ja 32 prosenttia aikoi tehdä niin, jos pandemia pahenee. Päätelmät: A-influenssa A:n alkuvaiheen reaktiot osoittavat suuria alueellisia eroja ahdistuneisuudessa, sillä malesialaiset ovat ahdistuneempia ja vähentävät todennäköisemmin matkustamista sekä ostavat naamareita ja elintarvikkeita. Keskustelut perheen ja ystävien kanssa saattavat vahvistaa olemassa olevaa ahdistusta. Tietyt ryhmät (homoseksuaalit, prostituoidut, kodittomat) koetaan suuremmassa vaarassa oleviksi, mikä saattaa johtaa ennakkoluulojen lisääntymiseen pandemian aikana. Eurooppalaiset aliarvioivat kausi-influenssan aiheuttaman kuolleisuuden ja tarvitsevat lisää tietoa kausi-influenssarokotusten antamasta suojasta.

**Tulos**

BMC Infectious Diseases Ensimmäiset psykologiset reaktiot influenssa A, H1N1:een ("sikainfluenssa").

**Esimerkki 1.3250**

Taustaa: Sian epidemian ripulivirus (PEDV) on kehittymässä patogeeniseksi koronavirukseksi, joka aiheuttaa valtavan taloudellisen taakan sikataloudelle. Viruksen piikin (S) pintaglykoproteiinin vuorovaikutus isäntäsolureseptorin kanssa on tunnustettu infektion ensimmäiseksi vaiheeksi, ja se on viruksen trooppisuuden tärkein määrittäjä. Mekanismeja, joilla neutraloivat vasta-aineet estävät PEDV:tä, ei ole määritelty. PEDV:tä neutraloivien vasta-aineiden eristäminen on ratkaisevan tärkeää viruksen piikin reseptoria sitovien domeenien tunnistamiseksi ja PEDV-infektiolta suojautumisen mekanismin selvittämiseksi. Menetelmät: B-soluhybridoomatekniikkaa käytettiin sellaisten hybridoomasolujen tuottamiseen, jotka erittävät spesifisiä vasta-aineita. Kunkin monoklonaalisen vasta-aineen kohdeproteiinin tunnistamiseksi käytettiin E.coli-prokaryoottista ekspressiojärjestelmää ja Bac-to-Bac-ekspressiojärjestelmää. qPCR suoritettiin PEDV:n sitoutumisen analysoimiseksi Vero E6 -soluihin neutraloivalla vasta-aineella. Tulokset: Tunnistimme 10 monoklonaalista vasta-ainetta hybridoomatekniikan avulla. Huomionarvoista oli, että 4 mAb:tä (suunnitellut 2G8, 2B11, 3D9, 1E3) neutraloivat virusinfektion tehokkaasti, joista 2B11 ja 1E3 kohdistuivat PEDV:n S-proteiinin konformaatioepitooppiin. qPCR-tulokset osoittivat, että sekä 2B11 että 2G8 estivät viruksen tunkeutumisen Vero-soluihin. Päätelmät: Tiedot viittasivat siihen, että PEDV:tä neutraloiva vasta-aine esti virusinfektion sitoutumalla tarttuviin virioneihin, mikä voisi toimia välineenä reseptoria sitovien domeenien löytämiseksi.

**Tulos**

Neutraloivat vasta-aineet sikojen epidemian ripulivirusta vastaan estävät viruksen kiinnittymisen ja sisäistämisen.

**Esimerkki 1.3251**

Taustaa: Nopea ja luotettava hengitystievirusinfektioiden diagnoosi keuhkonsiirron saaneilla henkilöillä on olennaisen tärkeää, jotta voidaan ohjata akuutin siirteen toimintahäiriön hoitoa ja tunnistaa epidemiatrendejä. Perinteisiä serologisia ja virusviljelytekniikoita rajoittaa vasta-ainevasteen puuttuminen ja diagnoosin viivästyminen. Tutkimme epäsuoran fluoresoivan vasta-ainetestauksen (IFA) kliinistä hyödyllisyyttä aikuisilla keuhkonsiirtopotilailla, joilla epäillään RVI:tä, verrattuna serologiaan ja viljelyyn. Epiteelisolujen näytteenottoa varten otettiin nenänielu- ja kurkkunäytteet (NT), minkä jälkeen niihin levitettiin monoklonaalinen vasta-aine hengitystiesynktiovirusta, adenovirusta, parainfluenssaa 1-3 sekä influenssaa A ja B vastaan. Käytettiin Bartels Respiratory Viral Detection Kit -pakettia, ja IFA-tulokset olivat saatavilla 24 tunnin kuluessa. : Yhdeksän potilasta 18:sta testattiin positiivisesti RVI:n suhteen, ja niissä todettiin influenssa A (n ϭ 8) ja influenssa B (n ϭ 1). IFA:n herkkyys (67 %) oli suurempi kuin soluviljelyn (45 %). Tehokkaalla tukihoidolla infektio oli itsestään häviävä bronkioliitti obliterans -oireyhtymän (BOS) asteen 0 -2 potilailla. Potilailla, joilla oli BOS-aste 3, ilmeni kuitenkin akuutti ilmavirtauksen estymisen paheneminen, joka osoittautui peruuttamattomaksi. Keuhkonsiirtopotilaiden, joilla on "flunssan kaltaisia" oireita, olisi tehtävä IFA-testi NT-näytteistä varhaisen diagnoosin tekemiseksi. Seitsemän päivän kuluessa oireiden alkamisesta kerätyt näytteet ovat erittäin herkkiä serologisiin ja virusviljelytekniikoihin verrattuna. Fysiologiseen keittosuolaliuokseen kostutettu pumpulipuikko työnnettiin molempiin sieraimiin ja sitä pyöritettiin varovasti, jotta se imisi eritteitä nenänielun takaosasta. Toisella vanupuikolla hierottiin voimakkaasti nielun takaosaa. Kukin pyyhkäisypyyhkäisy pantiin 2 162 Hopkins et al.

**Tulos**

KLIININEN KEUHKO- JA SYDÄN/KYPÄRÄSIIRTO Epäsuora fluoresoiva vasta-ainetesti nenänielun pyyhkäisynäytteistä influenssan diagnosoimiseksi keuhkonsiirron saaneilla henkilöillä.

**Esimerkki 1.3252**

Lievä enkefaliitti/enkefalopatia, johon liittyy reversiibeli spleniaalinen leesio (MERS); MRI; Corpus callosumin perna; Lapsi Lievä enkefalopatia, johon liittyy reversiibeli spleniaalinen leesio (MERS), on kliinis-radiologinen oireyhtymä, joka voi liittyä tarttuviin ja muihin kuin tarttuviin tiloihin. Potilailla on lieviä neurologisia oireita, ja magneettikuvauksessa havaitaan tyypillisesti palautuva vaurio, jossa diffuusio on ohimenevästi heikentynyt corpus callosumin pernassa. Tässä kuvaamme MERS:ää 10-vuotiaalla pojalla, joka sairastui kuumeeseen ja tajuttomuuteen ja joka toipui täysin muutamassa päivässä. Aiheuttaja oli Streptococcus pneumoniae. Vaikka virukset (erityisesti influenssa A- ja B-influenssa) ovat MERS:n yleisin taudinaiheuttaja, asianmukaisen hoidon kannalta olisi otettava huomioon myös bakteerit, koska ne voivat myös johtaa tähän tilaan.

**Tulos**

Streptococcus pneumoniae -bakteeremiaan liittyvä lievä enkefaliitti/enkefalopatia, johon liittyy reversiibeli spleniaalinen vaurio (MERS).

**Esimerkki 1.3253**

Ehdotetaan Filippovin epidemiamallia, johon sisältyy medianäkyvyys, kuvaamaan tiedotusvälineiden ja psykologisen vaikutuksen todellisia piirteitä tartuntataudin leviämisessä. Laajennamme olemassa olevia malleja sisällyttämällä niihin paloittain jatkuvan leviämisnopeuden kuvaamaan sitä, että medianäkyvyys vaikuttaa, kun tartunnan saaneiden yksilöiden määrä ylittää tietyn kriittisen tason. Mallissa tehdään matemaattisia analyysejä ja bifurkaatioanalyysejä tasapainojen paikallisen ja globaalin vakauden sekä paikallisten liukuvien bifurkaatioiden osalta. Tärkeimmät tuloksemme osoittavat, että järjestelmä stabiloituu kynnystasoista riippuen joko kahden osajärjestelmän tasapainopisteisiin tai uuteen endeemiseen tilaan, jonka median on-off-vaikutus aiheuttaa. Havainto viittaa siihen, että ennalta valittu haluttu tartunnan saaneiden yksilöiden määrän taso voidaan saavuttaa, kun kynnyspolitiikka ja muut parametrit valitaan oikein.

**Tulos**

Filippovin järjestelmä, joka kuvaa tiedotusvälineiden vaikutuksia tartuntatautien leviämiseen.

**Esimerkki 1.3254**

Galiciassa (Luoteis-Espanjassa) sijaitsevilla tiloilla tehtiin epidemiologinen tutkimus, jossa selvitettiin Cryptosporidium parvum -tartunnan esiintyvyyttä ja riskitekijöitä, jotka liittyvät tartunnan leviämiseen alle 3 viikon ikäisillä vasikoilla. Yhteensä 22 nautakarjatilalla (10 lihakarjaa ja 12 lypsykarjaa) käytiin kerran 21 päivän välein tammikuun ja joulukuun 2000 välisenä aikana. Ulostenäyte kerättiin suoraan peräsuolesta jokaiselta tutkimusjakson aikana syntyneeltä 844 vasikalta. Kukin näyte tutkittiin makroskooppisesti, jotta voitiin todeta sen koostumus nestemäisenä, pehmeänä tai kiinteänä ja todeta liman tai veren esiintyminen. C. parvum - ookystat tunnistettiin suoralla mikroskooppisella tutkimuksella ja infektion voimakkuus määritettiin puolikvantitatiivisesti lieväksi, kohtalaiseksi tai vakavaksi. 844 vasikasta 404:llä todettiin ulosteessa loinen, eli esiintyvyys oli 47,9 prosenttia. Riskitekijöiden, kuten tilan yleisten ominaisuuksien ja vasikoiden pito-olosuhteiden, tilastollinen analyysi paljasti kolme muuttujaa, jotka vaikuttavat merkittävästi imettävien vasikoiden kryptosporiditartuntariskiin: puhdistusmenetelmä, lattiatyyppi ja puhdistustiheys.

**Tulos**

Vastasyntyneiden nautojen kryptosporidioosin esiintyvyys ja leviämiseen liittyvät riskitekijät Galiciassa (Luoteis-Espanja).

**Esimerkki 1.3255**

Tähtianiksen eteeristä öljyä sekä fenyylipropanoideja ja seskviterpeenejä, esimerkiksi trans-anetolia, eugenolia, β-eudesmolia, farnesolia, β-karyofylleenia ja β-karyofylleenioksidia, joita esiintyy monissa eteerisissä öljyissä, tutkittiin niiden antiviraalisen aktiivisuuden osalta herpes simplex -viruksen tyyppi 1:tä (HSV-1) vastaan in vitro. Antiviraalinen aktiivisuus analysoitiin plakkien pelkistämismäärityksillä, ja antiviraalinen vaikutustapa määritettiin lisäämällä lääkeaineita infektoimattomiin soluihin, virukseen ennen infektiota tai herpesvirusinfektoituneisiin soluihin. Tähtianisöljy vähensi viruksen infektiivisyyttä >99 %, fenyylipropanoidit estivät HSV:n infektiivisyyttä noin 60-80 % ja seskitereenit tukahduttivat herpesvirusinfektion 40-98 %. Sekä tähtianiksen eteerisellä öljyllä että kaikilla eristetyillä yhdisteillä oli HSV-1:n vastaista aktiivisuutta vapaiden viruspartikkelien suorana inaktivointina virussuspensiomäärityksissä. Kaikki testatut lääkeaineet olivat vuorovaikutuksessa herpesvirushiukkasten kanssa annoksesta riippuvaisella tavalla, mikä inaktivoi viruksen infektiivisyyden. Runsaasti trans-anetolia sisältävä tähtianisöljy osoitti korkean selektiivisyysindeksin 160 HSV:tä vastaan, kun taas eristetyistä yhdisteistä ainoastaan β-karyofylleenillä oli korkea selektiivisyysindeksi 140. β-karyofylleenin esiintyminen monissa eteerisissä öljyissä saattaa vaikuttaa voimakkaasti niiden antiviraaliseen kykyyn. Nämä tulokset osoittavat, että eteerisissä öljyissä esiintyvät fenyylipropanoidit ja seskviterpeenit vaikuttavat osaltaan niiden antiviraaliseen aktiivisuuteen HSV:tä vastaan.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli Eteerisistä öljyistä eristettyjen yhdisteiden viruksenvastaisen toiminnan seulonta

**Esimerkki 1.3256**

Verisolusiirtopotilaiden ja kiinteiden elinten elinsiirtopotilaiden määrä kasvaa vuosittain, samoin kuin potilaita siirtävien ja hoitavien keskusten määrä. Elinsiirtomenetelmien, immunosuppressiivisten hoitojen ja elinsiirtoon liittyvien komplikaatioiden ehkäisemisen parantuminen on johtanut molempien väestöryhmien eloonjäämisen huomattavaan paranemiseen. Infektiot ovat edelleen yksi tärkeimmistä ylimääräisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden lähteistä elinsiirroissa, ja siksi infektioiden ehkäisystrategiat ovat ratkaiseva tekijä näiden komplikaatioiden välttämisessä keskuksissa, joissa hoidetaan korkean riskin potilaita. Tässä käsikirjoituksessa pyritään antamaan ajantasaistettuja tietoja tärkeimpien hoitoon liittyvien infektioiden ehkäisemisestä elinsiirroissa, tarkastellaan mikrobilääkeresistenttien infektioiden ilmaantumista ja käsitellään ajantasaistettuja strategioita näiden patogeenien tunnistamiseksi ja leviämisen estämiseksi elinsiirron saaneilla.

**Tulos**

Infektioiden ehkäisy elinsiirroissa

**Esimerkki 1.3257**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV) koodaa kahdeksaa liitännäisproteiinia, joiden tehtäviä ei vielä täysin tunneta. SARS-CoV-proteiini 6 (P6) on yksi aiemmin tutkituista liitännäisproteiineista, joiden on todettu tehostavan viruksen replikaatiota ja tukahduttavan isännän interferoni (IFN) -signaalireittejä. Hiiva-kaksoishybridiseulonnan avulla tunnistimme ihmisen pernan cDNA-kirjastosta kahdeksan potentiaalista P6:n kanssa vuorovaikutuksessa olevaa soluproteiinia. AVAINSANAT vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV); P6; N-Myc (ja STAT) interaktori (Nmi); interferonin (IFN) signaalireitti; ubikitinaatio; proteosomaalinen hajoaminen.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen proteiini 6 välittää N-Myc-interaktorin (ja STAT-interaktorin) ubikvitiinistä riippuvaista proteosomaalista hajoamista.

**Esimerkki 1.3258**

Tutkimme, liittyykö tartunta uuteen ihmisen koronavirukseen (HCoV), jota kutsutaan "New Havenin koronavirukseksi" (HCoV-NH) - joka on samankaltainen kuin toinen uusi HCoV, HCoV-NL63, ja joka todennäköisesti edustaa samaa lajia kuin toinen uusi HCoV, HCoV-NL63 - Kawasakin tautiin (KD) Taiwanissa. Tutkimukseemme osallistui 53 KD-potilasta. Näiden potilaiden seerumista, perifeerisen veren mononukleaarisista soluista, nenänielun aspiraateista, kurkunäytteistä ja peräsuolen näytteistä määritettiin HCoV-NL63 reaaliaikaisella käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (PCR), ja kurkunäytteistä, nenänielun aspiraateista ja peräsuolen näytteistä määritettiin myös HCoV-NH RT-PCR:llä. Kaikki PCR-tulokset olivat negatiivisia sekä HCoV-NL63:n että HCoV-NH:n osalta, joten emme havainneet yhteyttä HCoV-NH-infektion ja KD:n välillä Taiwanissa. Kawasakin tauti (KD) on akuutti systeeminen kuumeinen sairaus, jonka etiologia on tuntematon ja joka vaikuttaa pääasiassa !5-vuotiaisiin lapsiin. Kawasaki kuvasi sen alun perin vuonna 1967 [1], ja siitä on tullut kehittyneiden maiden lasten yleisin hankitun sydänsairauden syy, koska reumaattista sydänsairautta esiintyy paljon harvemmin kuin aikaisemmin. Vaikka KD on tavallisesti itsestään rajoittuva, siihen liittyy useita komplikaatioita, joista tärkeimmät ovat seuraavat

**Tulos**

Uuden ihmisen koronaviruksen (HCoV), HCoV-NH, ja Kawasakin taudin välisen yhteyden puuttuminen Taiwanissa.

**Esimerkki 1.3259**

Kalvoon sitoutuva metalloproteaasi aminopeptidaasi N (APN, CD13, EC 3.4.11.2) on vakiintunut merkkiaine normaaleille ja pahanlaatuisille myelo-monosyyttilinjan soluille. Sitä ilmentävät myös pienen ryhmän akuuttia tai kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden leukeemiset blastit. Hiljattain on osoitettu APN-geenin ilmentyminen T-solulinjoissa sekä APN-geenin ja pintaekspression indusoituminen ihmisen perifeerisissä T-soluissa mitogeenisen aktivaation seurauksena. Tässä esitetään sytofluorimetrisen analyysin avulla näyttöä siitä, että APN:n pintaekspression induktio kestää osittain proteiinien biosynteesin estäjien, puromysiinin ja sykloheksimidin, vaikutusta, eikä sitä estä glykosylaation estäjä tunikamysiini. Nämä tiedot viittaavat siihen, että APN:n nopeaa mitogeenin aiheuttamaa pintaekspressiota, joka on havaittavissa 20 tuntia stimulaation jälkeen, hallitsevat mekanismit, jotka eivät ole riippuvaisia de novo -proteiinin biosynteesistä tai glykosylaatiosta. Kuten samanaikaiset analyysit osoittivat, käytetyt inhibiittorit muuttivat eri tavalla myös muiden indusoituvien glykosyloitujen leukosyyttien pinta-antigeenien, nimittäin CD2S:n, CD69:n ja CD9S:n, pintaekspression induktiota.

**Tulos**

Nopea mitogeenin indusoima Aminopeptidaasi N:n pintaekspressio ihmisen T-soluissa on riippuvainen de novo -proteiinien biosynteesistä riippumattomista mekanismeista.

**Esimerkki 1.3260**

Ryhmän C seroryhmään kuuluu Orthobunyavirus-suvun (Peribunyaviridae-heimo) jäseniä, ja siihen kuuluu 15 arbovirusta, jotka voivat aiheuttaa kuumeista sairautta ihmisillä. Vaikka aiemmissa tutkimuksissa on kuvattu ryhmän C ortobunyaviruksen genomin karakterisointia, genomitiedoissa on puutteita muista tähän ryhmään kuuluvista viruksista. Siksi tässä tutkimuksessa sekvensoitiin tai sekvensoitiin uudelleen ryhmän C seroryhmän jäsenten täydelliset genomit, joita käytettiin geneettiseen luonnehdintaan sekä niiden fylogeneettisten ja evoluutionäkökohtien ymmärtämiseen. Näin ollen tutkimuksessamme raportoitiin kolmen uuden C-ryhmän viruksen jäsenen genomit (Apeu-kanta BeAn848, Itaqui-kanta BeAn12797 ja Nepuyo-kanta BeAn10709) sekä viiden jäsenen alkuperäisten kantojen uudelleen sekvensointi: Caraparu (kanta BeAn3994), Madrid (kanta BT4075), Murucutu (kanta BeAn974), Oriboca (kanta BeAn17) ja Marituba (kanta BeAn15). Näillä viruksilla oli tyypillinen genominen organisaatio, joka liittyy Orthobunyavirus-suvun jäseniin. Mielenkiintoista oli, että kaikissa tämän seroryhmän viruksissa oli avoin lukukehys (ORF), joka koodaa oletettua ei-rakenteellista NSs-proteiinia, joka edeltää nukleoproteiinin ORF:ää, mikä on ennennäkemätöntä C-ryhmän viruksissa. Vahvistimme myös luonnollisten uudelleensijoitustapahtumien esiintymisen. Tämä tutkimus laajentaa C-ryhmän virusten genomitietoja sekä vahvistaa uudelleen aiemmin raportoitujen virusten genomisen organisaation.

**Tulos**

Amerikasta eristettyjen ryhmän C (Orthobunyavirus-suku, Peribunyaviridae-heimo) uusien jäsenten validointi ja geneettinen karakterisointi.

**Esimerkki 1.3261**

Isännän geneettisen vaihtelun merkitys keuhkokuumeen kehittymisessä ja lopputuloksessa tunnetaan huonosti. Tutkimme yleisiä polymorfismeja proinflammatoristen sytokiinien (IL6 rs1800795, IL8 rs4073, IL1B rs16944), anti-inflammatoristen sytokiinien (IL10 rs1800896, IL4 rs2243250, IL13 rs20541) ja tollin kaltaisten reseptorien (TLR2 rs5743708 ja rs4696480, TLR4 rs4986791, TLR9 rs352139, rs5743836 ja rs187084) potilailla, joilla on yhteisperäinen keuhkokuume (CAP) (390 tapausta, 203 kontrollia) ja nosokomiaalinen keuhkokuume (355 tapausta, 216 kontrollia). Kokeelliset tiedot sisällytettiin 11 meta-analyysin ja kahdeksan osajoukkoanalyysin sarjaan, jotka liittyivät keuhkokuumeen alttiuteen ja lopputulokseen. TLR2:n rs5743708 minor-genotyyppi näytti olevan yhteydessä CAP:hen/Legionääritautiin/pneumokokkitautiin. CAP-potilailla IL6 rs1800795-C-alleeli liittyi vakavaan sepsikseen/septiseen sokkiin/vaikeaan systeemiseen tulehdusreaktioon, kun taas IL10 rs1800896-A-alleeli suojasi näiden kriittisten tilojen kehittymiseltä. Edistääksemme edellä mainittujen tulosten tulkitsemista suoritimme in silico -analyysin ja laadullisen synteesin kirjallisuustiedoista, joissa käsiteltiin perus- ja stimuloitua genotyyppispesifistä ilmentymistasoa. Nämä tiedot yhdessä tietokantatietojen kanssa, jotka koskevat transkriptiotekijöiden affiniteetin muutoksia, joita SNP:t aiheuttavat oletetuilla promoottorialueilla, linkitysepätasapainoanalyysin tulokset sekä SNP:iden funktionaaliset merkinnät tukivat oletuksia paljastuneiden assosiaatioiden taustalla olevasta monimutkaisuudesta. Keuhkokuume, yksi yleisimmistä tartuntataudeista, liittyy maailmanlaajuisesti korkeaan sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Keuhkokuume luokitellaan tartuntapaikan mukaan yhteisökuumeeksi (CAP) ja sairaalassa (tai sairaalahoitoon liittyväksi) keuhkokuumeeksi (HAP tai NP), johon kuuluvat myös hoitoon liittyvä keuhkokuume (HCAP) ja hengityskoneeseen liittyvä keuhkokuume (VAP). HAP on yleensä vakavampi ongelma kuin CAP, koska HAP-potilailla on suurempi riski saada antibiooteille vastustuskykyisten organismien aiheuttama infektio, ja lisäksi he ovat usein iäkkäämpiä ja kärsivät liitännäissairauksista. Keuhkokuumetta pidetään yleisimpänä sepsiksen syynä, johon liittyy korkein kuolleisuus 1 . Infektioissa isännän geneettisellä taustalla voi olla jopa suurempi merkitys kuin syövässä ja sydän- ja verisuonitaudeissa, joissa tiedetään olevan suuri perinnöllinen osuus 2 . Useimmat infektioiden fenotyypit ovat seurausta monien isännän ja patogeenin genetiikkaan liittyvien geneettisten tekijöiden ja erilaisten ei-geneettisten tekijöiden monimutkaisesta yhteisvaikutuksesta. Koska tartuntataudit liittyvät immuunivälitteisiin häiriöihin, immunologisten ominaisuuksien geneettisiä alttiuspaikkoja voidaan pitää hyvinä ehdokkaina keuhkokuumetta ja sen komplikaatioita koskevissa geneettisissä assosiaatiotutkimuksissa 3 . Synnynnäisen immuunijärjestelmän ensimmäistä puolustuslinjaa edustavat mallintunnistusreseptorit, jotka havaitsevat bakteerien, virusten tai sienten molekyylirakenteet ja aiheuttavat systeemisen tulehduksen. Tutkituin mallien tunnistavien reseptorien luokka on tollin kaltaisten reseptorien (TLR) luokka. Kun tulehdus on käynnistynyt, immuunivasteen pro- ja anti-inflammatoristen haarojen välisen ristikkäisvaikutuksen pitäisi saada aikaan tasapainoinen immuunireaktio, joka on ratkaisevan tärkeä infektion suotuisan ratkaisun kannalta. Keuhkokuumetta koskevia geneettisiä tutkimuksia on vähän, ja vielä harvinaisempia ovat tutkimukset, joissa arvioidaan isännän genetiikan roolia keuhkokuumeen aiheuttamassa sepsiksessä. Lisäksi toistaiseksi ei ole raportoitu keuhkokuumeen GWAS-analyysejä. Keuhkokuumeen geneettistä alttiutta koskevat meta-analyysit kattoivat hyvin vähän yleisiä geneettisiä 1 V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Venäjän tiedeakatemia, 25 Petrovka str., build.2,

**Tulos**

Isännän immuunivasteen geneettinen analysointi keuhkokuumeen kehittymisessä ja etenemisessä OPEN

**Esimerkki 1.3262**

Monien psykiatristen ja gluteeniin liittyvien häiriöiden välinen yhteys on ollut tiedossa jo jonkin aikaa. Skitsofrenian ja mielialahäiriöiden, tärkeimpien psykiatristen häiriöiden, osalta on paljon näyttöä, joka ei ole täysin ristiriidaton, skitsofrenian ja keliakian välisestä mahdollisesta yhteydestä. Mielialahäiriöiden ja gluteeniin liittyvien häiriöiden, erityisesti keliakian, välistä yhteyttä on tutkittu vain masennuksen osalta, johon liittyy usein ahdistuneisuutta, ja aivan äskettäin kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta. Koska ei-keliaakisen gluteeniyliherkkyyden tiedetään nyt eroavan keliakiasta, monet tutkimukset ovat osoittaneet, että gluteeniyliherkkyys liittyy myös merkittäviin psykiatrisiin häiriöihin. Seuraavassa tarkastelemme skitsofrenian/mielialahäiriöiden ja keliakian/gluteeniyliherkkyyden välistä yhteyttä koskevaa kirjallisuutta ja tuomme esiin näiden yhteyksien väliset erot.

**Tulos**

Keliakia ja ei-keliakia gluteeniyliherkkyys: katsaus yhteydestä skitsofreniaan ja mielialahäiriöihin.

**Esimerkki 1.3263**

Kaikki plus-juosteiset RNA-virukset koodaavat RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia (RdRp), joka toimii viruksen replikaatio/transkriptiokompleksin katalyyttisenä alayksikkönä ja ohjaa viruksen RNA-synteesiä yhdessä muiden virusproteiinien ja joskus isännän proteiinien kanssa. RNA-synteesi voidaan käynnistää pääasiassa kahdella eri mekanismilla, de novo -initiaatiolla ja alukkeesta riippuvaisella initiaatiolla. Useimmat virusten RdRps:t on tunnistettu pelkästään vertailevan sekvenssianalyysin perusteella, ja monien virusten initiaatiomekanismi on tuntematon. Tässä tutkimuksessa käsittelemme hevosen arteriittiviruksen (EAV) perheen prototyypin avulla RNA-synteesin käynnistysmekanismia arteriviruksissa. Arterivirusperheen jäsenten RdRp-domeeneja, jotka ovat osa replikaasi-alayksikkö nsp9:ää, verrattiin koronavirusten RdRp:iin, jotka kuuluvat samaan järjestykseen Nidovirales, sekä muihin RdRp:iin, joilla on tunnetut initiaatiomekanismit ja kolmiulotteiset rakenteet. Tässä raportoidaan ensimmäinen onnistunut ekspressio ja puhdistus arteriviruksen RdRp:stä, joka on katalyyttisesti aktiivinen ilman muita virus- tai soluproteiineja. EAV nsp9/RdRp käynnistää RNA-synteesin de novo -mekanismilla homopolymeerisillä templaateilla templaattispesifisellä tavalla. Lisäksi tutkittiin in vivo käänteisgeneettisen lähestymistavan avulla vaatimuksia RNA-synteesin aloittamiselle viruksen genomin 3-päästä. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että EAV-genomin 3-loppuisilla nukleotideilla on kriittinen rooli viruksen RNA-synteesissä.

**Tulos**

RNA-synteesin de novo käynnistäminen Arteriviruksen RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin avulla ᰔ Ladattu osoitteesta

**Esimerkki 1.3264**

Kemokiini CXCL10 vaikuttaa keskushermostossa (CNS) virusspesifisten T-solujen rekrytoinnin kautta. Kohonneet CXCL10-pitoisuudet voivat kuitenkin aiheuttaa neuronien apoptoosia, koska sen reseptori CXCR3 ilmentyy neuroneissa. Käyttämällä Länsi-Niilin viruksen (WNV) enkefaliitin hiirimallia määritimme, että WNV-infektoituneet neuronit ilmentävät TNF-α:ta, joka alentaa neuronien CXCR3-ekspressiota TNFR1:n kautta tapahtuvan signaloinnin kautta. Neuronaalisen CXCR3:n alaregulaatio vähensi CXCL10-välitteisiä kalsiumtransientteja ja viivästytti kaspaasi 3:n aktivaatiota. CXCR3-aktivaation menetys CXCR3-puutoksen tai TNF-α-esikäsittelyn avulla esti neuronien apoptoosin in vitro WNV-infektion aikana. Nämä tulokset viittaavat siihen, että neuronien TNF-α-ekspressio WNV-enkefaliitin aikana voi olla sopeutumisreaktio CXCL10:n aiheuttaman kuoleman vähentämiseksi.

**Tulos**

TNF-α-riippuvainen CXCR3-ekspression säätely moduloi hermosolujen selviytymistä Länsi-Niilin viruksen enkefaliitin aikana.

**Esimerkki 1.3265**

Tämän silmiä avaavan artikkelin tarkoituksena on esitellä terveysalan GIS-yhteisölle Googlen ja Microsoftin (MSN) kehittyviä online-geoinformatiikkapalveluja ja niiden mahdollista hyötyä interaktiivisten terveyskarttojen luomisessa verkossa. Googlen ja MSN:n tarjoamia ohjelmoitavia käyttöliittymiä käyttäen luotiin kolme interaktiivista esittelykarttaa Englannin strategisista terveysviranomaisista. Niitä voi selata verkossa osoitteessa http://www.healthcybermap.org/GoogleMapsAPI/ -Google Maps API (Application Programming Interface) -versio, http://www.healthcybermap.org/ GoogleEarthKML/ -Google Earth KML (Keyhole Markup Language) -versio ja http:// www.healthcybermap.org/MSNVirtualEarth/ -MSN Virtual Earth Map Control -versio. Googlen ja MSN:n maailmanlaajuinen "ilmaisten" paikkatietotyökalujen, kuvien ja karttojen jakelu on kiitettävästi merkittävä askel kohti karttojen ja GIS:n lopullista "wikifiointia". Seuraavassa käsitellään näitä uusia verkkokartoitussuuntauksia, niiden odotettuja tulevia vaikutuksia ja kehityssuuntia sekä niihin liittyviä yksityisyyden suojaan, kansalliseen turvallisuuteen ja tekijänoikeuksiin liittyviä kysymyksiä. Vaikka ESRI on ilmoittanut suunnitellusta vastauksestaan Googlelle (ja MSN:lle), jää nähtäväksi, miten ESRI:n suunnitelmat toteutuvat ja miten niitä verrataan Googlen ja MSN:n tarjouksiin ja miten Googlen ja MSN:n karttatyökalut kehittyvät lähitulevaisuudessa.

**Tulos**

Web GIS käytännössä III: yksinkertaisen interaktiivisen kartan luominen Englannin strategisista terveysviranomaisista Google Maps API:n, Google Earth KML:n ja MSN Virtual Earth Map Controlin avulla.

**Esimerkki 1.3266**

Arvioimme oireettoman leviämisen vaikutusta uusien hengitystiepatogeenien (kuten COVID-19:n) epidemian leviämispotentiaaliin - mitattuna sekä perusmonistumisluvulla (eli odotetulla sekundaaritapausten lukumäärällä, joka syntyy keskimääräisestä primaaritapauksesta täysin alttiissa populaatiossa) että oireettomien yksilöiden aiheuttamien uusien sekundaaritapausten osuudella. Osoitamme, että oireettoman tartunnan leviämisen vaikutus riippuu sukupolvien välisestä ajasta (eli ajasta, joka kuluu siitä, kun yksilö saa tartunnan, siihen, kun kyseinen yksilö tartuttaa toisen henkilön). Jos oireettoman tartunnan sukupolvien välinen jakauma eroaa oireisen tartunnan sukupolvijakaumasta, sellaiset peruslisääntymislukua koskevat arviot, joissa ei nimenomaisesti oteta huomioon oireettomia tapauksia, voivat olla systemaattisesti vääristyneitä. Erityisesti jos oireettomien tapausten sukupolviväli on lyhyempi kuin oireisten tapausten, R 0 yliarvioidaan, ja jos niiden sukupolviväli on pidempi, R 0 aliarvioidaan. Osoitamme myös, että oireettomien sukupolvien välisen ajanjakson pituuden kasvaessa arviot oireettomien tartuntojen toteutuneesta osuudesta epidemian eksponentiaalisen vaiheen aikana pienenevät. Analyysimme antaa perusteet arvioida COVID-19:n oireettomien tapausten kestoa niiden esiintyvyyden lisäksi väestössä.

**Tulos**

Oireettoman leviämisen aika-asteikko vaikuttaa COVID-19-epidemian potentiaalia koskeviin arvioihin.

**Esimerkki 1.3267**

Taustaa: Sydämen vajaatoiminnan (HF) patogeneesiin on yhdistetty erilaisia reittejä, kun sydämen ulostulofraktio on säilynyt (HFPEF). Liitännäissairauksien, kuten verenpainetaudin ja diabeteksen, aiheuttamalla tulehduksella voi olla suhteellisesti suurempi merkitys HFPEF:ssä kuin HF:ssä, jossa ejektiofraktio on alentunut (HFREF). Tässä tutkimuksessa tutkittiin tuumorinekroositekijä-alfa-akselin (TNFa) välittämää tulehdusta HFPEF-potilaiden (n = 100), HFREF-potilaiden (n = 100) ja terveiden kontrolliryhmien (n = 50) yhteisökohorteissa. TNFa:n, sen kahden reseptorin (TNFR1 ja TNFR2) ja muun kuin TNFa-sytokiinin, interleukiini-6:n (IL-6), pitoisuuksia tutkittiin entsyymisidonnaisilla immunosorbenttimäärityksillä perifeerisestä verinäytteestä saadussa plasmassa. TNFa:n ja TNFR1:n plasmapitoisuudet olivat HFPEF:ssä merkitsevästi korkeammat kuin kontrolleissa, kun taas TNFR2:n pitoisuudet olivat HFPEF:ssä merkitsevästi korkeammat kuin sekä kontrolleissa että HFREF:ssä. TNFa, TNFR1 ja TNFR2 olivat kukin merkitsevästi yhteydessä vähintään kahteen seuraavista: ikä, arvioitu glomerulussuodatusnopeus, verenpainetauti, diabetes, tupakointi, perifeerinen verisuonitauti tai eteisvärinä. TNFR2-tasot olivat myös merkittävästi yhteydessä diastolisen toimintahäiriön asteen ja oireiden vakavuuden lisääntymiseen HFPEF:ssä. Päätelmät: TNFa:n ja sen reseptorien, TNFR1 ja TNFR2, kautta välittyvä tulehdus voi olla tärkeä osa liitännäissairauksien aiheuttamaa tulehdusreaktiota, joka on osittain HFPEF:n patofysiologian taustalla.

**Tulos**

Tumorinekroositekijä-alfa-reseptori 2:n verenkierrossa olevat pitoisuudet ovat suurentuneet sydämen vajaatoiminnassa, jossa Ejektiofraktio säilyy, verrattuna sydämen vajaatoimintaan, jossa Ejektiofraktio on pienentynyt: Todisteet patofysiologian eroavaisuudesta.

**Esimerkki 1.3268**

Verenkiertoinfektioiden (BSI) ja sepsiksen esiintyvyys lisääntyy koko kehittyneessä maailmassa. Monilääkeresistenttien organismien leviäminen asettaa yhä suurempia haasteita hoidolle. BSI:stä selviytyminen riippuu aiheuttavien organismien nopeasta ja tarkasta tunnistamisesta ja asianmukaisten antibioottien oikea-aikaisesta käytöstä. Nykyiset viljelyyn perustuvat menetelmät, joita käytetään BSI:n aiheuttajien havaitsemiseen ja tunnistamiseen, ovat usein liian hitaita, jotta ne voisivat vaikuttaa varhaiseen hoitoon, ja ne voivat olla tunnistamatta asianmukaisia organismeja monissa positiivisissa tapauksissa. Nykyiset menetelmät mikrobien DNA:n suoraa molekyylitunnistusta varten verestä ovat rajallisia joko herkkyydeltään (mikä johtuu todennäköisesti pienistä näytemääristä) tai kattavuudeltaan, koska käytetyt PCR-alkuaineet ja koettimet kohdistuvat usein vain muutamiin tiettyihin patogeeneihin. On selvää, että tarvitaan herkkä molekyylimääritys, jolla voidaan tunnistaa BSI:hen liittyvät erilaiset bakteerit ja hiivat suoraan viljelemättömistä kokoverinäytteistä. Olemme kehittäneet menetelmän DNA:n uuttamiseksi suuremmista kokoveritilavuuksista (5 ml näytettä kohti), useiden laajalti konservoituneiden bakteeri- ja sienigeenien monistamiseksi käyttämällä epäsovitusta ja taustaa sietävää PCR-kemiaa ja satojen eri organismien tunnistamiseksi monistetuista fragmenteista lajispesifisten geneettisten merkkien perusteella käyttämällä sähkösuihkuionisaatiomassaspektrometriaa (PCR/ESI-MS). Kuvaamme IRIDICA BAC BSI Assay -määrityksen analyyttiset ominaisuudet ja vertaamme sen prekliinistä suorituskykyä nykyisiin standardihoitomenetelmiin sepsiksen oireista kärsivien potilaiden prospektiivisesti kerätyissä verinäytteissä. Määritys tuotti yhteensopivat tulokset 80 prosentissa viljelypositiivisista tapauksista (86 prosentissa, kun analyysistä jätettiin pois yleiset kontaminaatiot), ja se tuotti kaksi kertaa enemmän positiivisia löydöksiä. Kuvatulla menetelmällä voidaan tunnistaa organismeja suoraan viljelemättömästä verestä alle 8 tunnissa. Vastuuvapauslauseke: IRIDICA BAC BSI Assay ei ole saatavilla Yhdysvalloissa.

**Tulos**

IRIDICA BAC BSI Assay: Bakteerien ja Candidan nopea, herkkä ja viljelystä riippumaton tunnistaminen verestä.

**Esimerkki 1.3269**

Tähän asti HEV-infektion riskiä skitsofreniassa ei ole tiedetty. Nämä tulokset osoittivat, että anti-HEV IgG:n ja anti-HEV IgM:n seroprevalenssi skitsofreniassa oli huomattavasti suurempi kuin terveillä kontrolleilla. Anti-HEV IgG -positiivisuus lisääntyi skitsofreniapotilaiden iän ja taudin keston myötä. Lisäksi skitsofreniapotilailla, joiden CD4 ? /CD8 ? T-solujen suhdeluvulla ([2,03) oli korkeampi anti-HEV IgG:n havaitsemisaste kuin niillä, joilla suhdeluku oli normaali (1,05-2,03). Verrattuna skitsofreniapotilaisiin, joiden anti-HEV IgG -testin tulos oli negatiivinen, interleukiini-4:n ja interleukiini-10:n (Th2-sytokiinit) pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat, kun taas interleukiini-12:n (Th1-sytokiini) pitoisuus oli merkittävästi alhaisempi niillä, joilla anti-HEV IgG -positiivisuus oli todettu. Viidestä skitsofreniapotilaasta, jotka olivat anti-HEV IgM -positiivisia, neljällä oli kohonnut CD4 ? /CD8 ? T-solujen suhde. Yhdestä näistä neljästä potilaasta eristettiin HEV-RNA, ja se luokiteltiin genotyypiksi 4. Anti-HEV IgM -positiivisuutta ei havaittu terveissä kontrolleissa. Näin ollen skitsofreniapotilailla oli suurempi riski saada HEV-infektio kuin kontrolleilla.

**Tulos**

Hepatiitti E -virusinfektion lisääntynyt riski skitsofreniassa.

**Esimerkki 1.3270**

HCoV-229E-piikkiproteiini (S) välittää virionin kiinnittymistä soluihin ja sitä seuraavaa virus- ja solukalvojen sulautumista. Tämä proteiini koostuu N-terminaalisesta reseptoria sitovasta domeenista (S1) ja C-terminaalisesta transmembraanifuusiodomeenista (S2). S2 sisältää erittäin konservoituneet heptad-toistot 1 ja 2 (HR1 ja HR2). Tässä tutkimuksessa HR-sekvenssit suunniteltiin ja yhdistettiin joustavalla linkkerillä. Rekombinanttinen fuusioydinproteiini kiteytettiin ja sen rakenne ratkaistiin 2,45 Å:n resoluutiolla. Sitten luonnehdittiin HR1:n ja HR2:n sitoutumista sekä sekvenssikohdistuksella että rakenneanalyysillä. Kokonaisrakenteet ja erityisesti HR2:n joissakin paikoissa olevat jäännökset ovat hyvin konservoituneita. Neljätoista hydrofobista ja kolme polaarista jäännöstä kustakin HR1-peptidistä on pakattu kerroksiksi kelan rajapintaan. Nämä keskeiset aminohapot voidaan ryhmitellä seitsemäksi heptadi-toistoksi. HR2-kierukan ja HR1-kierukan välisten hydrofobisten ja hydrofiilisten vuorovaikutusten analyysi osoittaa, että HR1- ja HR2-polypeptidit täydentävät toisiaan erittäin hyvin sekä muodoltaan että kemiallisilta ominaisuuksiltaan. Lisäksi HCoV-229E:n fuusioydintä koskeva saatavilla oleva tieto voi mahdollistaa sellaisten pienimolekyylisten tai polypeptidilääkkeiden suunnittelun, jotka kohdistuvat HCoV-229E-infektion ratkaisevaan vaiheeseen eli kalvofuusioon.

**Tulos**

HCoV-229E-fuusioytimen rakenteellinen karakterisointi

**Esimerkki 1.3271**

Vakaiden isotooppien leimaaminen on keskeistä nukleiinihappojen NMR-tutkimuksissa. Sellaiset menetelmät, jotka sisältävät leimoja tiettyihin atomipaikkoihin kussakin nukleotidissa, lupaavat laajentaa NMR:llä tutkittavien RNA:iden kokovalikoimaa. Käyttämällä rekombinantti-ekspressoituja entsyymejä ja kemiallisesti syntetisoituja riboosia ja nukleobaseja olemme kehittäneet edullisen ja nopean kemoentsymaattisen menetelmän, jolla ATP:n ja GTP:n paikkoja voidaan leimata spesifisesti ja jopa 90 prosentin saannolla. Sisällytimme nämä nukleotidit RNA:han, jonka koko vaihteli 27-59 nukleotidin välillä, käyttämällä in vitro -transkriptiota: A-Site (27 nt), rautaan reagoivat elementit (29 nt), Bacillus anthracis -bakteerista peräisin oleva fluoridi-ribokytkin (48 nt) ja ihmisen koronaviruksesta peräisin oleva kehyksensiirtoelementti (59 nt). Lopuksi esitellään spektrin laadun paranemista, joka johtuu vähentyneestä tungoksesta ja kapenevista viivanleveyksistä, NMR-relaksaatiohajonnan tarkasta analyysistä (CPMG) ja TROSY-pohjaisista CEST-kokeista sms-aikakaavan liikkeiden mittaamiseksi sekä parannetusta NOESY-strategiasta resonanssien määrittämiseksi. Tämän valikoivan leimaustekniikan soveltaminen lupaa vähentää kemiallisen siirtymän päällekkäisyyteen ja signaalin nopeaan hajoamiseen liittyviä vaikeuksia, jotka ovat tehneet suurten RNA:iden rakenteen ja dynamiikan tutkimisen haastavaksi PDB:ssä havaittua 50 nt:n mediaanikokoa suuremmissa RNA:issa.

**Tulos**

Kemientsymaattinen synteesi paikkakohtaisesti isotooppisesti leimatuista nukleotideista NMR-resonanssin määritystä, dynamiikkaa ja rakenteellista karakterisointia varten.

**Esimerkki 1.3272**

Naudan virusripulivirus (BVDV) on Flaviviridae-heimoon kuuluva pestivirus, joka on läheistä sukua C-hepatiittivirukselle ja jota käytetään C-hepatiittiviruksen korvikemallina. Sen kuori sisältää E1- ja E2-glykoproteiinit, jotka ovat disulfidisidoksissa homo- ja heterodimeereiksi. Tässä tutkimuksessa selvitetään disulfidisidosten muodostumisen merkitystä BVDV:n glykoproteiinien taittumisessa, kokoonpanossa ja stabiilisuudessa. Esitämme molekyylitodisteita siitä, että ehjät disulfidisiteet ovat kriittisiä E2-monomeerien vakaan konformaation saavuttamisen kannalta. E2-glykoproteiinien pakottaminen pienentyneeseen konformaatioon joko yhteistranslationaalisesti tai posttranslationaalisesti ennen niiden kokoamista dimeereiksi määrää niiden vääränlaisen taittumisen ja hajoamisen proteasomin avulla. Sitä vastoin E2-glykoproteiinien dimeroituminen johtaa konformaatioon, joka kestää pelkistäviä aineita ja hajoamista. Lisäksi ER-a-mannosidaasiaktiivisuuden estäminen johtaa vääristyneen E2:n hajoamisen heikkenemiseen, mikä osoittaa tämän entsyymin osallistuvan viruksen proteiinien kohdentamiseen proteasomaaliseen hajoamiseen. Ó

**Tulos**

Disulfidisidosten muodostumisen merkitys pestiviruksen kuoriglykoproteiinien taittumisessa ja kokoamisessa

**Esimerkki 1.3273**

Koronavirukset (CoV) tarttuvat ihmisiin ja moniin eläinlajeihin, ja niihin liittyy hengitystie-, suolisto-, maksa- ja keskushermostosairauksia. CoV:n genomin suuri koko ja joidenkin CoV:n replikaasigeenisekvenssien epävakaus sen lisääntyessä bakteereissa ovat vakavia esteitä sellaisten käänteisgeneettisten järjestelmien kehittämiselle, jotka ovat samanlaisia kuin pienempien positiivisen aistimuksen omaavien RNA-virusten kohdalla käytetyt järjestelmät. Näiden rajoitusten voittamiseksi on viimeisten 13 vuoden aikana luotu useita vaihtoehtoja perinteisemmille plasmidipohjaisille menetelmille. Tässä raportissa tarkastelemme lyhyesti erilaisia CoV-viruksille kehitettyjä käänteisgeneettisiä järjestelmiä ja keskustelemme niistä kiinnittäen erityistä huomiota vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvään CoV:hen (SARS-CoV).

**Tulos**

Reprint of: Coronavirus reverse genetic systems: Tarttuvat kloonit ja replikonit ଝ

**Esimerkki 1.3274**

SARS 1 -kriisin huipentuessa keväällä 2003 Maailman terveysjärjestö (WHO) ja Kiina kävivät hiljaista taistelua kahden kilpailevan normin vallitsevuudesta maailmanlaajuisessa terveydenhuollon hallinnossa. Toisaalta vakiintunut suvereniteettinormi, erityisesti puuttumattomuuden periaate, oli jäsentänyt tartuntatautiepidemioiden käsittelyä koskevan järjestelmän, jossa annettiin menettelytapasäännöt, mutta päätöksentekovalta annettiin yksinomaan jäsenvaltioille. Siinä nimenomaisesti suljettiin pois ulkomainen tai ylikansallinen puuttuminen. Toisaalta kehittymässä oleva maailmanlaajuisen terveysturvan normi perustui käsitykseen, jonka mukaan tartuntatautiepidemiat ovat kansainvälisiä turvallisuusongelmia, jotka edellyttävät ylikansallista koordinointia ja hallintokapasiteettia. Käytännössä se merkitsi kansallisten taloudellisten ja poliittisten etujen alistamista maailmanlaajuisille tautien havaitsemis- ja torjuntapyrkimyksille. Sen kannattajat pyrkivät näin ollen antamaan WHO:lle merkittävän roolin, kun se tekee päätöksiä maailmanlaajuisten terveyshätätilanteiden varalta, mikä merkitsisi puuttumista valtioiden itsemääräämisoikeuteen. SARS-epidemian puhkeamisen aikaan tämä normatiivinen jännite oli vielä kaukana ratkaisusta. Päinvastoin, kaksi keskeistä toimijaa, Kiinan hallitus ja WHO:n sihteeristö, muuttivat sen ilmeiseksi normikonfliktiksi osoittamalla yhteensopimattomia näkemyseroja näiden kahden normin suhteellisesta ensisijaisuudesta. 2 Mielenkiintoista on kuitenkin se, että sen enempää Kiina kuin WHO:kin eivät turvautuneet diskursiivisiin kiistämistapoihin perustelemalla kantojaan normatiivisilla argumenteilla. Lähes yksinomaan ne osoittivat yhteensopimattomia normatiivisia odotuksia tavassa, jolla ne panivat normit täytäntöön käytännössä. WHO toimi ikään kuin globaalin terveysturvan normi olisi jo laajalti hyväksytty ja syrjäyttänyt ne suvereniteettinormin näkökohdat, joiden kanssa se oli ristiriidassa. Ilman aiempaa oikeudellista tai poliittista valtuutusta järjestö ryhtyi ennennäkemättömiin toimenpiteisiin. Tärkeintä oli, että se antoi matkustusvaroituksia tautialueille, laati hätäsuosituksia ja painosti hallituksia (erityisesti Kiinaa) noudattamaan niitä - ja haastoi näin selvästi puuttumattomuuden 1 Vakava akuutti hengitystiesyndrooma. 2 Normiristiriitojen ilmenemisestä ks. Michael Zürn, Benjamin Faude ja Christian Kreuder-Sonnen, Overlapping spheres of authority and interface conflicts in the global order: introducing a DFG research group, WZB.

**Tulos**

Kiina vastaan WHO: käyttäytymisnormien ristiriita SARS-kriisissä

**Esimerkki 1.3275**

Kissan leukemiavirus (FeLV) on retrovirus, joka aiheuttaa kuolemaan johtavan taudin asteittain sairastuville kissoille. Vaikka testaaminen/poistaminen ja rokottaminen ovat johtaneet FeLV:n esiintyvyyden vähenemiseen, viime aikoina tämä väheneminen on tiettävästi pysähtynyt joissakin maissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää FeLV-viremian esiintyvyys eläinlääkärin vastaanotolle otetuissa kissoissa 32 Euroopan maassa. FeLV-viruksen RNA havaittiin puolikvantitatiivisesti syljestä käyttäen RT-qPCR:ää viraemian mittarina. Riski- ja suojaavia tekijöitä arvioitiin verkkokyselylomakkeella, jolla ilmoitettiin maantieteelliset, demografiset, kotieläintaloudelliset, FeLV-rokotuksia koskevat ja kliiniset tiedot. FeLV-viremian yleinen esiintyvyys eläinlääkärin vastaanotolla käyneissä kissoissa, joista 10,4 prosenttia oli turvakoti- ja pelastuskissoja, oli 2,3 prosenttia (141/6005; 95 prosentin CI: 2,0-2,8 %), ja korkeimmat esiintyvyydet olivat Portugalissa, Unkarissa ja Italiassa/Maltassa (5,7-8,8 %). Monimuuttuja-analyysin avulla tunnistettiin seitsemän riskitekijää (Etelä-Eurooppa, ehjä uros, 1-6-vuotias, sisä- ja ulkotiloissa tai vain ulkona asuminen, ≥ 5 kissan ryhmässä asuminen, sairaus) ja kolme suojaavaa tekijää (Pohjois-Eurooppa, Länsi-Eurooppa, kantakissat). Luokittelu- ja regressiopuuanalyysin (CART) avulla kissojen alkuperä Euroopassa, sukutaulu ja pääsy ulkoilemaan olivat tärkeitä FeLV-statuksen ennustajia. FeLV-tartunnan saaneet sairaat kissat erittivät enemmän viruksen RNA:ta kuin FeLV-tartunnan saaneet terveet kissat, ja ne kärsivät useammin anemiasta, anoreksiasta ja ientulehduksesta/stomatiitista kuin tartunnattomat sairaat kissat. Useimpia kissoja ei ollut koskaan rokotettu FeLV-rokotuksella; rokotusten määrä oli epäsuorasti yhteydessä bruttokansantuotteeseen (BKT) asukasta kohti. Yhteenvetona voidaan todeta, että tunnistimme maita, joissa FeLV:tä ei havaittu, mikä osoittaa, että infektio voidaan hävittää, ja korostaa alueita, joilla tietoisuutta ja ennaltaehkäisyä olisi lisättävä. valvonta, menetelmät, R.H.-L., M.L.M. ja H.L.; hankkeen hallinto ja resurssit, H.L. ja R.H.-L.L.; rahoituksen hankinta, H.L.; hankkeen hallinto (yhteydenpito maan edustajien ja paikallisten eläinlääkäreiden kanssa), tutkimus, N.S. ja E.G.; hankkeen hallinto (maan edustajat: paikallinen hallinto, mukaan lukien kääntäminen, vuorovaikutus paikallisten eläinlääkäreiden kanssa, näytteiden kerääminen ja palauttaminen):

**Tulos**

Yleiseurooppalainen tutkimus kissojen leukemian virusinfektion esiintyvyydestä - Euroopan kissatautien neuvoa-antava lautakunta (ABCD Europe) raportoi.

**Esimerkki 1.3276**

Biologinen eheys Elävän järjestelmän kokonaisvaltaisuus, mukaan lukien kyky ylläpitää kaikkia alueella kehittyneitä eliöitä ja prosesseja. Biosfääri Ohut kerros elämää maapallon pinnalla tai sen läheisyydessä. Biota Elävät olennot, erityisesti alueen kasvisto ja eläimistö. Biotoottinen köyhtyminen Maapallon elämän ylläpitokyvyn järjestelmällinen väheneminen. Ekosysteemin muokkaajat Eliöt, jotka muokkaavat ympäristöään fyysisesti, mukaan lukien organismit, jotka luovat tai muokkaavat muiden organismien ympäristöjä. Ympäristö Ympäristö; fysikaalisten, kemiallisten ja bioottisten tekijöiden kokonaisuus, joka vaikuttaa elävään järjestelmään ja vaikuttaa sen muotoon, toimintaan ja selviytymiseen. Terveys Kukoistava tila, hyvinvointi; kyky uudistua. Vaikutus Voimakas kosketus; jonkin asian merkittävä vaikutus toiseen.

**Tulos**

Ympäristövaikutukset, käsite ja mittaaminen

**Esimerkki 1.3277**

Solujen fuusio on ubiikki prosessi, joka on perustavanlaatuinen fysiologisille ja patofysiologisille tapahtumille, jotka ovat yhteisiä useille solutyypeille ja lajeille. Ex vivo toteutettu solufuusio on monipuolinen tutkimus- ja hoitoväline geenikartoituksessa, vasta-ainetuotannossa, biologisten prosessien uusien mekanismien löytämisessä, vaihtoehtoisten hoitomuotojen keksimisessä solujen uudelleenohjelmointia varten, elinten toiminnan palauttamisessa ja soluterapeuttisten hoitomuotojen luomisessa syövän hoitoa varten. Solufuusiota voidaan soveltaa menestyksekkäästi luomalla luovuttajan ja vastaanottajan kimeeristen solujen (DRCC) soluterapeuttisia hoitomuotoja kiinteiden elinten ja vaskularisoitujen komposiittiallotransplantaatioiden (VCA) alalla. Immunomoduloivalla DRCC-hoidolla voidaan vähentää tai jopa poistaa toksisen, elinikäisen immunosuppression tarve ja ehkäistä sekä akuuttia että kroonista hyljintää. Tämä innovatiivinen VCA-hoito on yhdistelmä ex vivo luotua kimeeristä soluhoitoa ja lyhytaikaista valikoivaa protokollaa, jossa käytetään monoklonaalista vasta-ainetta ja syklosporiini A:ta. Lyhytaikaisen immunosuppressiivisen protokollan käyttö antaa mahdollisuuden kimeeristen solujen siirtymiseen, lisääntymiseen ja vastaanottajan immuunijärjestelmän uudelleenkoulutukseen, mikä johtaa allograftin eloonjäämisajan pidentymiseen. Kimeeristen solujen käyttö VCA:n tukihoitona parantaisi vaikeasti vammautuneiden potilaiden tilannetta tarjoamalla turvallisen vaihtoehtoisen lähestymistavan ja paremmat toiminnalliset ja esteettiset tulokset verrattuna tavanomaisiin rekonstruktiomenetelmiin.

**Tulos**

72 Soluhoitomallit: Solufuusion avulla toteutettu ex vivo-kimera-malli.

**Esimerkki 1.3278**

Taustaa: Mikrobiologian vertailulaboratoriot ovat ratkaisevan tärkeitä laadukkaiden kliinisten ja kansanterveyspalvelujen kehittämisessä. Belgiassa vertailulaboratoriot toimivat vapaaehtoisesti, eikä niillä ollut oikeudellista asemaa. Menetelmät: Patogeenit tai patogeeniryhmät, jotka edellyttävät kansallisen vertailukeskuksen perustamista, asetettiin tärkeysjärjestykseen diagnostisen ja epidemiologisen merkityksen perusteella. Kullekin taudinaiheuttajalle laadittiin toimeksiantoehdot. Tulokset: Viime aikoina Belgiaan on perustettu 40 kansallista vertailukeskusta eri taudinaiheuttajia tai taudinaiheuttajaryhmiä varten, ja ne täyttävät seuraavat keskeiset tehtävät: vertailudiagnostiikan tarjoaminen, vertailumateriaalien kerääminen, tietojen ja tieteellisten neuvojen jakaminen, osallistuminen kansallisiin ja kansainvälisiin verkostoihin, yhteistyö tutkimustyöryhmien kanssa ja osallistuminen valvontatoimiin. Päätelmät: Nämä kansalliset vertailukeskukset ovat kansanterveysmikrobiologian kansallisen ja kansainvälisen verkoston tärkeitä keskuksia.

**Tulos**

Ihmisen mikrobiologian kansallisten vertailukeskusten perustaminen ja vahvistaminen Belgiassa.

**Esimerkki 1.3279**

Tausta ja tavoite: Virukset ovat tartunnanaiheuttajia, jotka lisääntyvät organismien sisällä ja joilla on lukuisia erilaisia ominaisuuksia. Virusinfektiot leviävät monin tavoin, mutta niillä on usein tuhoisia seurauksia, ja ne ovat valtava vaara kansanterveydelle. On tärkeää suunnitella tilastollisia ja laskennallisia tekniikoita, jotka pystyvät käsittelemään saatavilla olevaa tietoa ja tuomaan esiin tärkeimmät piirteet. Menetelmät: Tässä asiakirjassa tarkastellaan 22 virusten aiheuttaman tartuntataudin määrällistä ja laadullista käyttäytymistä. Tietoja vertaillaan ja visualisoidaan moniulotteisen skaalaustekniikan avulla. Tulokset ovat vankkoja tietojen epävarmuustekijöille, ja niiden on osoitettu olevan yhdenmukaisia kliinisen käytännön kanssa. Työ osoittaa, että ehdotettu menetelmä voi edustaa vankkaa matemaattista työkalua, jolla voidaan käsitellä suurempaa määrää viruksia ja lisätietoa näistä tartunnanaiheuttajista. k o m p u t t e r m e t h o d e n j a p r o g r a m i n b i o m e d i k a 1 3 1 ( 2 0 1 6 ) 9 7 -1 1 0 j o u u r n a l h o m e p a g e : w w w w. i n t l . e l s e v i e r h e a l t h . c o m / j o u u r n a l s / c m p b

**Tulos**

Virustautien moniulotteinen skaalausanalyysi

**Esimerkki 1.3280**

Ihmisistä on tähän mennessä eristetty seitsemän koronavirusta (CoV). Niistä kolme uutta patogeenistä CoV:tä, mukaan lukien vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV), Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) ja vastikään tunnistettu CoV (2019-nCoV), ovat aikoinaan aiheuttaneet tai aiheuttavat edelleen vakavia infektioita ihmisillä, mikä aiheuttaa merkittäviä uhkia maailmanlaajuiselle kansanterveydelle. SARS-CoV-infektio ihmisissä (noin 10 prosentin kuolemantapaustapaus) raportoitiin ensimmäisen kerran Kiinasta vuonna 2002, kun taas MERS-CoV-infektio ihmisissä (noin 34,4 prosentin kuolemantapaustapaus) raportoitiin ensimmäisen kerran Saudi-Arabiasta kesäkuussa 2012. 2019-nCoV ilmoitettiin ensimmäisen kerran Kiinasta joulukuussa 2019, ja se tartuttaa tällä hetkellä yli 70000 ihmistä (noin 2,7 %:n kuolemantapausten määrä). Sekä SARS-CoV että MERS-CoV ovat zoonoottisia viruksia, jotka käyttävät lepakoita luonnollisina reservaareina ja tarttuvat sitten väli-isäntien välityksellä, mikä johtaa ihmisiin tarttumiseen. Vuoden 2019-nCoV:n väli-isäntää tutkitaan kuitenkin edelleen, eikä rokotteita tätä uutta CoV:tä vastaan ole vielä saatavilla. Vaikka SARS-CoV- ja MERS-CoV-infektioita vastaan on kehitetty useita rokotteita, yhtäkään niistä ei ole hyväksytty käytettäväksi ihmisillä. Tässä katsauksessa on kuvattu uusien ihmisen CoV-virusten keskeisten proteiinien rakennetta ja toimintaa, esitetty yleiskatsaus nykyisiin SARS-CoV:tä ja MERS-CoV:tä vastaan kehitettäviin rokotetyyppeihin ja esitetty yhteenveto viimeaikaisista edistysaskelista alayksikkörokotteissa näitä kahta patogeenistä ihmisen CoV:tä vastaan. Nämä alayksikkörokotteet esitellään täyspitkän piikkiproteiinin (S-proteiini), reseptorisitovan domeenin (RBD), muiden kuin RBD:n kaltaisten S-proteiinifragmenttien ja muiden kuin S-rakenneproteiinien perusteella, ja myös näihin alayksikkörokotteisiin vaikuttavia mahdollisia tekijöitä kuvataan. Kaiken kaikkiaan tästä katsauksesta on apua rokotteiden nopeassa suunnittelussa ja kehittämisessä uutta 2019-nCoV:tä ja kaikkia tulevia pandemiapotentiaalisia CoV:itä vastaan. Tämä katsaus on kirjoitettu aiheeseen Antivirals for Emerging Viruses: Vaccines and Therapeutics -teemaan Frontiers in Microbiology -lehden Virology-osiossa.

**Tulos**

Alayksikkörokotteet kehittyviä patogeenisiä ihmisen koronaviruksia vastaan

**Esimerkki 1.3281**

Taustaa: Päivystysosastot ovat ensihoidon perusyksiköitä. Teimme kansallisen inventaarion kaikista Singaporen päivystysosastoista ja kuvailimme niiden ominaisuuksia ja valmiuksia. Menetelmät: Singaporen päivystysasemat, jotka ovat yleisön käytettävissä 24/7, tutkittiin käyttäen kansallista päivystysasemien inventointivälinettä (www.emnet-nedi.org). Päivystysosaston henkilökunnalta kysyttiin päivystysosaston ominaisuuksista kalenterivuoden 2007 osalta. Tulokset: Tutkimukseen osallistui 14 päivystyslaitosta (100 % vastauksista). Kaikki päivystysasemat sijaitsivat sairaaloissa, ja useimmat (92 %) olivat itsenäisiä osastoja. Yksi oli psykiatrinen päivystyspoliklinikka, muut olivat yleisiä päivystyspoliklinikoita. Kaikissa yleisissä päivystyspoliklinikoissa oli vierekkäiset tilat, joissa lääketieteellinen ja kirurginen hoito annettiin samassa tilassa. Kahta lukuun ottamatta kaikissa päivystyspoliklinikoissa hoidettiin sekä aikuisia että lapsia; yhdessä päivystyspoliklinikassa hoidettiin vain aikuisia ja toisessa vain lapsia. Kuusi oli julkisella sektorilla ja seitsemän yksityisissä terveydenhuollon laitoksissa, ja julkisissa päivystyspisteissä hoidettiin suurin osa (78 %) päivystyspotilaista. Kunkin yksityisen päivystyslaitoksen vuotuinen potilasmäärä oli < 30 000. Näihin päivystyspoliklinikoihin saapui 2 % ambulansseista, ja sairaalahoitoon otettujen potilaiden osuus oli 7 %. Jokaisen julkisen päivystyspoliklinikan vuosittainen potilasluku oli > 60 000. Niihin saapui 98 % ambulansseista, ja niiden sairaalahoitoaste oli 30 %. Kaksi julkista päivystysasemaa ilmoitti ylikapasiteetista; yksikään yksityinen päivystysasema ei ilmoittanut. Sekä julkisissa että yksityisissä päivystyspisteissä konsulttien saatavuus päivystyspisteissä oli korkea, kun taas tekniset resurssit vaihtelivat. Päätelmät: Singaporen päivystysasemien ominaisuudet ja valmiudet vaihtelivat ja riippuivat suurelta osin siitä, sijaitsivatko ne julkisissa vai yksityisissä sairaaloissa. Tämä alustava kartoitus luo vertailukohdan Singaporen ensihoidon kehityksen seurantaa varten.

**Tulos**

Singaporen päivystysosastojen kansallinen luettelo

**Esimerkki 1.3282**

Kun keskushermostoon (CNS) kohdistuu virushyökkäys, virusten vastaisten puolustusvasteiden on välttämättä tultava itse CNS:stä, jotta infektiot voidaan nopeasti ja tehokkaasti torjua siten, että herkälle, erikoistuneelle ja uusiutumattomalle hermokudokselle aiheutuu mahdollisimman vähän sivullisia vahinkoja. Tämä on ainutlaatuinen haaste, koska ehjä veri-aivoeste ja asianmukaisen imunestejärjestelmän puuttuminen pitävät keskushermoston lähes kokonaan sellaisten kiertävien immuunisolujen ulottumattomissa, jotka ovat jatkuvasti valppaina perifeeristen kudosten antigeenien varalta. Keskushermoston solujen rajalliset antigeenin esittelytaidot perifeerisiin kudoksiin verrattuna johtuvat dendriittisolujen täydellisestä puuttumisesta ja tärkeimpien histokompatibiliteettikompleksin (MHC) proteiinien heikosta ilmentymisestä neuroneissa ja glioissa. Kahden viime vuosikymmenen aikana tehdyissä tutkimuksissa on kuitenkin tunnistettu keskushermostolle ominaisia immuunivaikutusmekanismeja, joilla virusinfektioita torjutaan, lievennetään ja poistetaan välittömästi, ja myöhemmin perifeerisestä verenkierrosta saadaan apua neutraloivien vasta-aineiden ja sytotoksisten T-solujen muodossa. Keskushermoston erikoistuneita soluja, mikroglia- ja astrosyyttisoluja, pidettiin aivojen ainoina vartijoina, jotka pystyvät hillitsemään viruksen aiheuttaman hyökkäyksen, mutta neuroneja ei juurikaan pidetty mahdollisina ehdokkaina, jotka voisivat suojella itseään neurotrooppisten virusten lisääntymiseltä ja patogeneesiltä. Kertyvät todisteet osoittavat kuitenkin, että solunulkoinen loukkaus saa neuronit ilmentämään imukudoksille ominaisia immuunitekijöitä. Tässä artikkelissa pyritään analysoimaan kattavasti nykyistä tutkimusta tästä ehdollisesta muutoksesta neuronien proteiiniekspressiorepertuaarissa ja sen roolista CNS:n synnynnäisessä immuunivasteessa virusinfektioiden torjumiseksi. ß

**Tulos**

Neuronit virusten hyökkäyksen kohteena: Uhreja vai sotureita?

**Esimerkki 1.3283**

Coxsackievirus B3:n (CVB3) RNA:n 5 ja 3 kääntämättömät alueet (UTR) muodostavat erittäin järjestäytyneitä sekundäärirakenteita, joilla on vahvistettu olevan tärkeä säätelyrooli viruksen korkista riippumattomassa sisäisessä translaation käynnistymisessä ja RNA:n replikaatiossa. Osoitimme aiemmin, että 5 UTR:n eri alueiden deletointi vähentää merkittävästi viruksen RNA:n translaatiota ja infektiivisyyttä. Tällaiset havainnot viittasivat vahvasti siihen, että viruksen RNA:n translaatio ja replikaatio voitaisiin estää, jos erittäin spesifisiä antisense-oligodeoksinukleotideja (AS-ODN) käytettäisiin 5 ja 3 UTR:n tärkeisiin kohtiin. Tässä tutkimuksessa syntetisoitiin seitsemän fosforotiolaatti-AS-ODN:ää, ja niiden antiviraalista aktiivisuutta arvioitiin HeLa-solujen Lipofectin-transfektiolla AS-ODN:ien kanssa ja sen jälkeen CVB3-infektiolla. Western blotting-, käänteistranskriptio-PCR- ja virusplakkimäärityksellä tehty analyysi osoitti, että viruksen proteiinisynteesiä, genomin replikaatiota ja CVB3:n infektiivisyyttä estivät voimakkaasti AS-ODN:t, jotka olivat komplementaarisia 5 ja 3 UTR:n eri alueille. Tehokkaimmat kohdat sijaitsevat 5 UTR:n lähimmässä päätepisteessä (AS-1), 3 UTR:n lähimmässä päätepisteessä (AS-7), sisäisen ribosomin sisääntulokohdan ydinsekvenssissä (AS-2) ja translaation aloituskodonin alueella (AS-4). Nämä AS-ODN:t osoittivat erittäin sekvenssispesifisiä ja annosriippuvaisia inhiboivia vaikutuksia sekä viruksen proteiinisynteesiin että RNA:n replikaatioon. On huomionarvoista, että suurimmat estävät vaikutukset saatiin AS-1:llä ja AS-7:llä, jotka kohdistuivat 5 ja 3 UTR:n päätepisteisiin. AS-1:n ja AS-7:n prosentuaaliset estoarvot CVB3-proteiinin VP1-synteesille ja RNA:n replikaatiolle olivat AS-1:n osalta 70,6 ja 79,6 ja AS-7:n osalta 73,7 ja 79,7. Nämä tiedot viittaavat siihen, että AS-ODN:t voivat estää tehokkaasti CVB3-infektiivisyyttä.

**Tulos**

Coxsackievirus B3:n translaation ja replikaation spesifinen estäminen fosforotiolaatti-antisense-oligodeoksinukleotideilla

**Esimerkki 1.3284**

Samsung Medical Centerin päivystysosaston ulkopuolelle rakennettiin vuonna 2015 kuumeisten hengitystieinfektiosairauksien yksikkö (FRIDU), jossa on alipaineinen ilmanvaihtojärjestelmä, eristystä vaativien tartuntatautipotilaiden seulomista varten. Arvioimme FRIDU:n hyödyllisyyttä yhden toimintavuoden aikana. Analysoimme 1562 potilasta, jotka joutuivat sairaalaan FRIDU-seulonnan jälkeen elokuun 2015 ja heinäkuun 2016 välisenä aikana. FRIDU:n seulonnassa suositeltua eristystasoa verrattiin siihen tasoon, jota pidettiin asianmukaisena heidän lopullisen diagnoosinsa perusteella. FRIDU:ssa seulotuista 1 562 potilaasta 198 (13 %) eristettiin, 194 (12 %) eristettiin käänteisesti ja 1 170 (75 %) ei eristetty. Sairaalahoidon aikana 97 potilaalla (6 %) vahvistettiin olevan eristämistä vaativa tartuntatauti, kuten tuberkuloosi, 207 potilaan (13 %) immuunipuutos ja käänteinen eristäminen, lähinnä neutropenian vuoksi, ja loput 1 258 potilasta (81 %) eivät tarvinneet eristämistä. Eristyksen johdonmukaisuuden korrelaatiokerroin oli 0,565 (P < 0,001). FRIDU-seulonnan herkkyys ja negatiivinen ennustearvo eristämistä vaativan tartuntataudin diagnosoinnissa ovat 76 % ja 98 %. Vakavia tarttuvien tautien nosokomiaalisia taudinpurkauksia ei esiintynyt. FRIDU-seulonnan aikana 114 potilasta otettiin elvytysalueelle kliinisen epävakauden vuoksi, ja näistä potilaista kolme kuoli. FRIDU-seulonnasta saadut alkuperäiset eristystasot korreloivat kohtalaisen hyvin lopullisen diagnoosin edellyttämien eristystasojen kanssa, mikä osoittaa sairaalahoitoa edeltävien seulontayksiköiden hyödyllisyyden. Seulontaprosessin aikana tapahtuvan huononemisen riskit ovat kuitenkin edelleen haasteellisia.

**Tulos**

Potilaan alustavan arvioinnin hyödyllisyys kuumeisen hengitystieinfektiosairauden yksikössä päivystysosaston ulkopuolella.

**Esimerkki 1.3285**

Lisensoidut elävät heikennetyt virusrokotteet, jotka kykenevät ilmentämään muiden patogeenien siirtogeenejä, voivat vähentää lapsuusiän rokotusten määrää, koska ne saavat aikaan vahvan immuniteetin useita patogeenejä vastaan samanaikaisesti. Edmonston Zagreb -rokotekannasta peräisin oleva rekombinantti heikennetty tuhkarokkovirus (rMV) muunnettiin ilmentämään simian immunodeficiency-viruksen (SIV) Gag-proteiinia rMV:n immunogeenisuuden arvioimiseksi rokotevektorina rhesusmakakeilla. Pelkkä rMV-Gag-immunisointi sai aikaan voimakkaita tuhkarokko-spesifisiä humoraalisia ja soluvasteet, mutta ei saanut aikaan transgeeni- (Gag)-spesifisiä immuunivasteet aerosoli- tai intratrakeaalisen/intramuskulaarisen annostelun jälkeen. Kun rMV-Gag kuitenkin annettiin aloitusrokotteena heterologisen tehostusrokotteen kanssa, jossa oli samaa siirtogeeniä ilmentävä rekombinantti adenovirus serotyyppi 5, rMV-Gag lisäsi merkittävästi Gag-spesifisiä T-lymfosyyttien vasteita rAd5-immunisoinnin jälkeen. Gag-spesifiset humoraalivasteet eivät kuitenkaan vahvistuneet, mikä voi johtua joko siirtogeenistä tai vektorista. RMV:llä transgeeniä vastaan tapahtuva soluvasteen alustus oli erittäin tehokas, vaikka tehostamiseen käytettiin rAd5:n suboptimaalista annosta. Nämä tiedot osoittavat, että rMV:tä voidaan käyttää heterologisten prime-boost-rokotteiden priming-komponenttina patogeeneille, jotka vaativat voimakkaita soluvasteet.

**Tulos**

T-soluvasteiden käynnistäminen rekombinantilla tuhkarokko-rokotevektorilla heterologisessa prime-boost-asetelmassa kädellisillä kädellisillä.

**Esimerkki 1.3286**

Virukset kokoavat suuria makromolekulaarisia toistorakenteita, joista tulee osa tartuntavaarallisia hiukkasia eli virioneja. Negatiivisen säikeen RNA-virusten ribonukleokapsidit (RNC) ovat malliesimerkki, jossa nukleoproteiinin (NP) toistuminen genomin varrella luo ytimen, joka on polymeerinen spiraalimainen teline, johon mahtuu muita nukleokapsidiproteiineja, kuten viruspolymeraasi. RNC:t kulkeutuvat sytosolin läpi virioihin pakkautumista varten assosioitumalla solukalvoilla viruksen matriisiproteiinien kanssa. Oletimme, että RNC:t olisivat ihanteellisia kohteita ristisidosaineille, jotka on suunniteltu edistämään poikkeavia proteiini-proteiini-interaktioita ja siten estämään niiden asianmukainen kuljetus ja pakkaaminen. Aiemmin olimme tuottaneet filoviruksia vastaan yhden domeenin vasta-aineita (single-domain-vasta-aineita, sdAbs), jotka kaikki kohdistuivat hyvin konservoituneisiin NP:n C-terminaalisiin alueisiin, joiden tiedetään olevan toistuvasti alttiina Marburgviruksen (MARV) ja Ebolaviruksen (EBOV) RNC:n pituudella. Ristisilloitussuunnitelmamme koostui solunsisäisesti ilmentyneistä dimeerisistä sdAb:ista, joita kutsumme Xintrabodiesiksi (X - ristisilloitus). Puhdistettujen NP-polymeerien elektronimikroskooppi, jota inkuboitiin puhdistettujen sdAb-konstruktioiden kanssa, osoitti, että NP-aggregoituminen tapahtui sukukohtaisesti dimeerisen eikä monomeerisen sdAb:n kanssa. Ensimmäisessä arvioinnissa käytettiin viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP) määritystä, jossa havaittiin, että dimeerinen sdAb esti NP:n integroitumisen VP40-pohjaisiin VLP:iin, kun taas monomeerinen sdAb ei estänyt. NP:n pakkautumisen esto oli genusspesifinen. Konfokaalimikroskopia osoitti, että dimeerinen sdAb oli diffuusi, kun se ilmentyi yksinään, mutta keskittyi NP-altaisiin, kun näitä kahta ilmentyi yhdessä, kun taas monomeerinen sdAb osoitti kaksijakoista jakautumista. Joko MARV- tai EBOV NP:lle spesifistä dimeeristä sdAb:tä ilmentävien stabiilien Vero-solulinjojen infektio johti pienempiin plakkeihin ja pienempiin kognatiiviviruksen jälkeläisten määrään verrattuna villityyppisiin Vero-soluihin. Vaikka vaikutus oli marginaalinen myöhemmissä aikapisteissä, yhteiset tiedot viittaavat siihen, että viruksen replikaatiota voidaan vähentää solunsisäisen NP:n ristisilloittamisella käyttämällä suhteellisen pieniä määriä dimeeristä sdAb:tä NP:n pakkautumisen rajoittamiseksi. Lähestymistavan stoikiometria ja helppokäyttöisyys todennäköisesti hyödyttäisivät siirtymistä pois solunsisäisestä ristisilloittavan sdAb:n ilmentämisestä vasta-aineen eksogeeniseen antamiseen. Kun sdAb:n spesifisyyttä säädetään uudelleen, lähestymistapaa, jossa ristiinlinkitetään erittäin konservoituneita alueita kokoonpanon kannalta kriittisissä proteiineissa, voidaan hyvin soveltaa estämään monenlaisten virusten replikaatioprosesseja.

**Tulos**

Artikkeli 1197 1 Alkuperäinen tutkimus Viittaus: Darling TL, Sherwood LJ ja Hayhurst A (2017) Filoviruksen nukleoproteiinien solunsisäinen ristiinkytkentä Xintrabodiesin kanssa rajoittaa viruksen pakkautumista

**Esimerkki 1.3287**

Olemme tutkineet kahden polymorfisen kohdan (R190W ja N192K) merkitystä formyylipeptidireseptorin (FPR) sitoutumisessa ja aktivoitumisessa virus- ja formyylipeptidien vaikutuksesta. WEDWVGWI, joka on kissan immuunikatoviruksen kalvon proksimaalisesta alueesta peräisin oleva peptidi, jolla on viruslääkkeellistä aktiivisuutta, sitoutuu FPR:ään suurella affiniteetilla. Peptidin kolme tryptofaania ovat kaikki välttämättömiä FPR:n sitoutumiselle, aivan kuten ne olivat välttämättömiä viruksenvastaisen aktiivisuuden kannalta [S. Giannecchini, A. Di Fenza, A.M. D'Ursi, D. Matteucci, P. Rovero, M. Bendinelli, Antiviral activity and conformational features of an octapeptide derived from the membrane-proximal ectodomain of the feline immunodeficiency virus transmembrane glycoprotein, J. Virol. 77 (2003) 3724]. Formyl-NleWEDWWVGWI käyttäytyi heikkona osittaisena agonistina FPR W190/N192:n kanssa, mutta voimakkaampana osittaisena agonistina FPR R190/K192:n ja FPR R190/N192:n kanssa. Formyl-NleNleNleWEDWVVGWI käyttäytyi täydellisenä agonistina kaikkia kolmea FPR:ää kohtaan, mutta sen EC 50 oli paljon korkeampi FPR W190/N192:n kanssa (300 ± 45 nM) kuin FPR R190/K192:n (40 ± 3 nM) tai R190/N192:n (60 ± 8 nM) kanssa. Formyyli-MYKWPWYVWL aktivoi R190/K192- ja R190/N192 FPR:t ensisijaisesti N 5-kertaisesti verrattuna W190/N192 FPR:ään. Formyyli-MFEDAVAWF, peptidi, joka on peräisin Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis -proteiinista ja formyyli-MFTFEPFPTN, Staphylococcus aureus -bakteerin kemotaksista estävän proteiinin N-terminaalista johdettu peptidi, johon on lisätty N-terminaalinen formyylimetioniini, osoittivat suurinta selektiivisyyttä R190/K192- ja R190/N192-FPR:ille, ja niiden EC 50 s -arvo oli ∼10-kertaisesti alhaisempi kuin W190/N192-FPR:llä havaittu. Näin ollen henkilöillä, joilla on W190-polymorfismi, saattaa olla heikentynyt kyky havaita tiettyjä formyylipeptidejä.

**Tulos**

Formyylipeptidireseptorin polymorfismien erilainen aktivoituminen formyylipeptideillä

**Esimerkki 1.3288**

Leishmaniaasi on loistauti, joka ilmenee iho- tai viskeraalisesti. Loisen amastigootti-vaihe infektoi fagosyyttejä ja muuttaa isäntäsolujen tehostefunktiota. Ryhmämme on kuvannut, että Leishmanian ja epäkypsien monosyyttiperäisten dendriittisten solujen (DC) välinen vuorovaikutus tapahtuu dendriittisten solujen spesifisen ICAM-3-kiinnittyvän ei-integriinin (DC-SIGN) kautta, joka on C-tyypin lektiini, joka tunnistaa spesifisesti sieni-, virus- ja bakteeripatogeeneja. Leishmania-amastigoottien DC-SIGN-välitteinen tunnistaminen ei indusoi DC:n kypsymistä, ja Leishmania-parasiittien DC-SIGN-ligandia/ligandeja ei vielä tunneta. Olemme myös havainneet, että DC-SIGNiin liittyvä molekyyli L-SIGN, joka ilmentyy erityisesti imusolmuke- ja maksan sinusoidaalisissa endoteelisoluissa, toimii reseptorina L. infantum -parasiitille, joka aiheuttaa viskeraalista leishmaniaasiaa, mutta ei tunnista L. pifanoi -parasiittia, joka aiheuttaa taudin ihomuodon. Näin ollen DC-SIGN ja L-SIGN eroavat toisistaan kyvyssä olla vuorovaikutuksessa joko viskeraalista tai kutaanista leishmaniaa aiheuttavien Leishmania-lajien kanssa. Parasiitin ja lektiinityypin vuorovaikutuksen syvällisempi tuntemus voi olla hyödyllistä suunniteltaessa uusia DC-pohjaisia terapeuttisia rokotteita Leishmania-infektioita vastaan.

**Tulos**

C-tyypin lektiinien DC-SIGN ja L-SIGN rooli Leishmanian vuorovaikutuksessa isännän fagosyyttien kanssa.

**Esimerkki 1.3289**

Taustaa: Tähän voi kuitenkin vaikuttaa se, että useita mutaatioita seulotaan pandemian tai uuden taudin yhteydessä, jolloin voi olla vaikeaa hankkia kaikkia tarvittavia positiivisia kontrolleja isännältä. Tässä työssä kuvataan synteettisen oligokasetin kehittämistä positiivisia kontrolleja varten useiden influenssaviruksen lääkeresistenssin kannalta merkityksellisten mutaatioiden tarkkaa ja erittäin herkkää diagnosointia varten. Tulokset: Käyttämällä esimerkkinä influenssaviruslääkkeiden resistenssimutaatioita käyttämällä synteettisten parillisten pitkien oligonukleotidien, jotka sisältävät komplementaarisia sekvenssejä niiden 3'-päässä, hyödyllisyyttä ja hyödyntämällä oligonukleotididimereiden muodostumista ja DNA-polymerisaatiota, tuotimme ~ 170bp dsDNA:ta, joka sisälsi useita tunnettuja spesifisiä neuraminidaasin estäjän (NAI) resistenssimutaatioita. Nämä mallit kloonattiin edelleen ja niitä käytettiin onnistuneesti positiivisina kontrolleina jatkokokeissa. Johtopäätökset: Tämä lähestymistapa paransi merkittävästi resistenssimutaatioiden diagnosoinnin kehittämistä ajan, tarkkuuden, tehokkuuden ja herkkyyden osalta, jotka ovat ensiarvoisen tärkeitä viruslääkkeille resistenttien influenssakantojen syntymisen ja leviämisen seurannassa. Näin ollen tätä voidaan soveltaa huomattavasti laajemmin molekyylidiagnostiikkaan sekä kaikkien asiaankuuluvien mutaatioiden nopeaan molekyylitestaukseen pandemiatilanteessa.

**Tulos**

Synteettiset pitkät oligonukleotidit keinotekoisten mallien luomiseksi positiivisiksi kontrolleiksi molekyylimäärityksissä: esimerkkinä influenssaviruksen lääkeresistenssimutaatiot.

**Esimerkki 1.3290**

Bronkiektasio on yhä tunnetumpi hengitystiesairaus, jonka hoitovaihtoehdot ovat rajalliset ja jonka kliiniset oireet ovat monitahoisia ja johon kuuluu poikkeuksetta krooninen yskä. Krooninen yskä ja sen mekaaniset taustatekijät ovat useimmissa tapauksissa bronkiektasiksen ensisijainen oire, mutta niitä ei tunneta riittävästi. Bronkiektasio tunnistetaan yhä useammin myös kroonisen yskän taustalla olevaksi syyksi, mikä korostaa näiden kahden sairauden keskinäistä suhdetta, sillä niillä on päällekkäisiä kliinisiä piirteitä. Useilla hoitomenetelmillä on ollut myönteisiä vaikutuksia bronkiektasiin liittyvään yskään, mutta heterogeenisten yskän alatyyppien kohdennetumpi hoito voi kuitenkin parantaa potilaiden hoitotuloksia. Tämänhetkinen haaste on keuhkoputkentulehduksen ja yskän endofenotyyppien tunnistaminen, jonka avulla voidaan parantaa potilaiden ositusta ja kohdentaa oikeaa hoitoa oikealle potilaalle. Tässä käsitellään bronkiektasiksen monimutkaisia tautifenotyyppejä ja niiden yhteyttä yskään sekä nykyisiä ja uusia hoitovaihtoehtoja. Keskustelemme eräistä keuhkoputkentulehduksen keskeisistä yskänaiheuttajista, kuten infektioista, allergioista ja immuunijärjestelmän toimintahäiriöistä.

**Tulos**

Keuhkoputkentulehdus ja yskä: Krooninen yskä Bronkiektasoosi Bronkiektasoosi

**Esimerkki 1.3291**

Vuonna 1981 kuvattiin ensimmäistä kertaa uusi virus (virus 132), jolla on morfologisia ja biokemiallisia yhtäläisyyksiä rotavirusten kanssa, mutta jolla ei ole antigeenistä yhtäläisyyttä minkään aiemmin tunnetun rotavirusryhmän kanssa. Myöhemmin se nimettiin uudelleen D/132:ksi, ja se muodosti uuden rotavirusten seroryhmän, D-ryhmän rotaviruksen (RVD). Tunnistamisensa jälkeen rotavirukset ovat yleisin suolistotulehduksen ja ripulin aiheuttaja ihmisillä ja eri eläinlajeilla, ja niihin liittyy myös kasvun hidastuminen erityisesti lintulajeilla. Viime aikoina on esitetty, että RVD:llä on osuutta runting and stunting syndrome (RSS) -oireyhtymän patogeneesissä muiden virusten, kuten reoviruksen, astroviruksen, koronaviruksen ja muiden virusten ohella, jotka kaikki aiheuttavat valtavia taloudellisia tappioita siipikarjateollisuudelle. RVD:tä on raportoitu useista maista eri puolilla maailmaa, ja tähän mennessä on saatavilla vain yksi täydellinen genomisekvenssi RVD:stä. RVD-infektion havaitsemiseen ja ehkäisyyn ei ole saatavilla immunodiagnostiikkaa eikä rokotetta. Vaikka tietämyksemme tästä erityisryhmästä on lisääntynyt, sen täsmällinen esiintyvyys ja patogeenisuus sekä tautiin liittyvät vuotuiset tappiot siipikarjateollisuudelle ovat edelleen kyseenalaisia. Tässä kuvataan tämänhetkinen tietämys siipikarjan RVD:n tunnistamisesta, epidemiologiasta, diagnosoinnista ja ehkäisystä.

**Tulos**

Lintujen D-ryhmän rotavirukset: Rotavirusbakteerit: Rakenne, epidemiologia, diagnostiikka ja tulevaisuuden tutkimushaasteet

**Esimerkki 1.3292**

Syyrian kultahamsteri (Mesocricetus auratus) on arvokas mutta liian vähän käytetty eläinmalli ihmisen viruspatogeenien, kuten bunyavirusten, arenavirusten, flavivirusten, henipavirusten ja SARS-koronaviruksen, tutkimiseen. Sopivien reagenssien ja spesifisten testien puute isännän vasteiden seuraamiseksi on rajoittanut tämän eläinmallin käytön kliinisiin havaintoihin, patologiaan ja humoraalisiin immuunivasteisiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luoda ja validoida testit, joilla seurataan isännän immuunivasteita hamsterissa, mukaan lukien tärkeät proinflammatoriset, anti-inflammatoriset ja synnynnäiset immuunivasteet sekä apoptoosin, solujen proliferaation, soluliitosten eheyden ja hyytymisen merkkiaineet. Kaupallisesti saatavilla olevat hiiren ja rotan ELISA- ja luminex-paneelit seulottiin mahdollisen ristireaktiivisuuden varalta, mutta niiden todettiin olevan vain rajoitetusti käyttökelpoisia hamsterin isäntävasteiden tutkimiseen. Tämän jälkeen kehitettiin kvantitatiiviset käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiomääritykset (qRT-PCR) 51 immuniteettiin liittyvän geenin ja neljän sisäisen referenssigeenin osoittamiseksi. Immuuniin liittyvien määritysten validoimiseksi hamsterit infektoitiin vesicular stomatitis -viruksella (VSV), Indiana-lajilla tai niitä käsiteltiin lipopolysakkaridilla (LPS), ja isännän immuunivasteita seurattiin valituissa elimissä. Ribosomiproteiini L18 tunnistettiin vakaimmaksi sisäiseksi vertailugeeniksi. Yhteenvetona voidaan todeta, että nämä uudet määritykset parantavat huomattavasti hamsterin käyttöä tärkeänä pieneläinmallina tartuntatautien tutkimuksessa. Julkaisija: Elsevier B.V.

**Tulos**

Syyrialaisen kultahamsterin (Mesocricetus auratus) immuunivasteiden seurannassa käytettävien testien validointi

**Esimerkki 1.3293**

COVID-19-tartunnat leviävät Pakistanissa eksponentiaalista vauhtia, ja pian saatetaan saavuttaa piste, jossa on ryhdyttävä tiukkoihin ennaltaehkäisytoimiin. Matemaattiset mallit voivat auttaa määrittelemään epidemian laajuuden ja nopeuden, jolla tartunta voi levitä yhteisössä. Käytimme SIR-mallia ennustamaan COVID-19-epidemian laajuutta Pakistanissa ja vertasimme lukuja kansallisessa tietokannassa ilmoitettuihin tapauksiin. Tuloksemme osoittavat, että Pakistanissa tartuntatapausten määrä voi saavuttaa huippunsa 26. toukokuuta 2020, ja 24. kesäkuuta 2020 mennessä 90 prosenttia väestöstä on saanut virustartunnan, jos tartunnan hillitsemiseen tähtääviä poliittisia toimia ei toteuteta aggressiivisesti. COVID-19-viruksen ilmaantumisen jälkeen on kehitetty useita matemaattisia malleja, joilla simuloidaan tartunnan leviämisnopeutta, tartuntoja päivässä ja epidemian ratkaisua. SIR-mallilla viitataan epidemiassa esiintyvien taudille alttiiden, tartunnan saaneiden ja toipuneiden tapausten määrään tiettynä ajankohtana. Mallissa oletetaan, että taudille alttiit tapaukset (S), tartunnan saaneet tapaukset (I) ja . CC-BY-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville lisenssillä on tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Arvio COVID-19-epidemian lopullisesta koosta Pakistanissa.

**Esimerkki 1.3294**

Eksosomit ovat 40-100 nm:n kokoisia kalvovesikkeleitä, joita monet solutyypit erittävät solunulkoiseen tilaan. Näitä rakenteita voidaan eristää kehon nesteistä, kuten virtsasta ja plasmasta. Eksosomit sisältävät proteiineja, mRNA:ita, miRNA:ita ja signaalimolekyylejä, jotka heijastavat niiden alkuperäsolujen fysiologista tilaa ja tarjoavat näin ollen runsaan lähteen potentiaalisille biomarkkerimolekyyleille. Diagnostisten käyttötarkoitusten lisäksi proteiinien, mRNA:iden, miRNA:iden ja signalointimolekyylien eksosomien välityksellä tapahtuva siirto tarjoaa lupauksen siitä, että niitä voidaan käyttää terapeuttisiin tarkoituksiin. Tässä katsauksessa yhdistämme eksosomeja koskevaa uutta tietoa nefrologian ulkopuolelta ja munuaistutkijoiden viimeaikaista edistystä, jotta voimme tarjota pohjan spekulaatioille siitä, miten eksosomien tutkimus voi vaikuttaa nefrologian ja munuaisten fysiologian aloihin lähivuosina.

**Tulos**

Eksosomit ja munuaiset: munuaistautien diagnostiikan ja hoidon näkymät

**Esimerkki 1.3295**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektio (MERS-CoV) ihmisillä on erittäin tappava, ja sen kuolleisuusaste on 35 prosenttia. Uusia ennaltaehkäiseviä ja terapeuttisia strategioita ihmisten infektioiden torjumiseksi tarvitaan kiireellisesti. Eristimme täysin ihmisen neutraloivan vasta-aineen, MCA1:n, eloonjääneestä ihmisestä. Vasta-aine tunnistaa MERS-CoV:n S-glykoproteiinin reseptoria sitovan domeenin ja häiritsee viruksen S:n ja ihmisen solureseptorin, ihmisen dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP4) välistä vuorovaikutusta. Tietojemme mukaan tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa raportoidaan ihmisen neutraloiva monoklonaalinen vasta-aine, joka estää täysin MERS-CoV:n replikaation tavallisilla marmoseteilla. Monoterapia MCA1:llä on mahdollinen vaihtoehtoinen hoitomuoto MERS-CoV:n aiheuttamien ihmisinfektioiden hoitoon, joka on syytä arvioida kliinisissä olosuhteissa.

**Tulos**

Ihmisen neutraloiva monoklonaalinen vasta-aine estää Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen replikaation tavallisessa marsimetsässä.

**Esimerkki 1.3296**

Kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen (FIP) vitamiinin sisäinen diagnosointi on haaste eläinlääkärille, koska tällä hetkellä ei ole saatavilla erittäin spesifisiä ja herkkiä testejä. Tämän diagnostisen aukon täyttämiseksi kerättiin yhteensä 61 effuusionesteen keräys kissoilta, joilla epäiltiin effusiivista FIP:tä, ja niistä määritettiin kissan koronaviruksen (FCoV) vasta-aineet epäsuoralla immunofluoresenssimäärityksellä (IIF) ja RNA:ta reaaliaikaisella RT-PCR:llä (qRT-PCR). Viidessä effuusiossa ei ollut näyttöä FCoV:n RNA:sta tai vasta-aineista, 51 näytettä oli positiivisia IIF-menetelmällä ja 52 näytettä qRT-PCR-menetelmällä, vaikka vain 37 effuusiossa havaittiin vasta-ainetitterit ≥ 1:1600, joita pidetään erittäin viittaavina FIP:hen. Kolme näytettä, joissa oli korkea vasta-ainetaso, testattiin qRT-PCR:llä negatiivisiksi, kun taas 18 qRT-PCR-positiivisessa effuusiossa ei ollut lainkaan vasta-aineita tai ne olivat alhaisen vasta-ainetason näytteitä. qRT-PCR-positiivisissa näytteissä, joissa oli alhainen vasta-ainetaso, oli useimmiten alhainen FCoV:n RNA-kuormitus, joskin korkeimmat vasta-ainetasot havaittiin effuusiossa, jonka C T -arvo oli > 30. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että näiden kahden menetelmän eli vasta-aineiden ja RNA:n osoittamisen yhdistäminen auttaisi parantamaan vitamiinin sisäistä effusiivisen FIP:n diagnoosia. Eufuusioita kerättiin intra vitam 61 kissalta, joiden FIP-diagnoosia epäiltiin vahvasti, koska kliiniset tapaukset täyttivät kaikki tai useimmat Euroopan kissatautien neuvoa-antavan lautakunnan suosituksissa (Addie ym., 2009) esitetyt FIP-diagnoosin kriteerit, kuten aiemmin on esitetty http://dx.

**Tulos**

Erot kissan koronaviruksen vasta-aineiden ja nukleiinihappojen havaitsemisessa kissojen eritteissä, joilla epäillään kissan tarttuvaa vatsakalvotulehdusta.

**Esimerkki 1.3297**

Rift Valley -kuumevirus (RVFV), joka kuuluu Bunyaviridae-heimon Phlebovirus-sukuun, aiheuttaa suuren määrän abortteja ja sikiön epämuodostumia tartunnan saaneilla märehtijöillä sekä aiheuttaa neurologisia häiriöitä, sokeutta tai tappavaa verenvuotokuumetta ihmisillä. RVFV on luokiteltu Yhdysvalloissa luokkaan A kuuluvaksi ensisijaiseksi patogeeniksi ja valikoiduiksi taudinaiheuttajiksi, eikä RVF-potilaille ole tällä hetkellä saatavilla lääkkeitä. NSs-proteiini, RVFV:n tärkein virulenssitekijä, estää isännän transkriptiota, mukaan lukien interferoni (IFN)-b-mRNA-synteesiä, ja edistää dsRNA-riippuvaisen proteiinikinaasin (PKR) hajoamista. NSs assosioituu itsestään C-terminaalin 17 aa:n kohdalla, kun taas NSs:n aa:n 210-230 kohdalla sitoutuu Sin3A-assosioituneeseen proteiiniin (SAP30) estääkseen IFN-b-promoottorin aktivoitumisen. Näin ollen oletamme, että NS:n toiminto (toiminnot) voidaan poistaa typistämällä tiettyjä domeeneja, ja ei-toimivien NS:ien ja ehjien NS:ien yhteisekspressio johtaa NS:ien toiminnan heikentymiseen dominoivan negatiivisen vaikutuksen kautta. Yllättäen havaitsimme, että RVFV:n NS:ltä, joka on typistetty aa. 6-30, 31-55, 56-80, 81-105, 106-130, 131-155, 156-180, 181-205, 206-230, 231-248 tai 249-265, puuttuvat IFN-b:n mRNA:n synteesin estämisen ja PKR:n hajottamisen toiminnot. Lyhennetyt NS:t olivat vähemmän stabiileja infektoiduissa soluissa, ja ydinlokalisaatio estyi NS:ssä, joista puuttui jompikumpi aa. 81-105, 106-130, 131-155, 156-180, 181-205, 206-230 tai 231-248. Mikään typistetyistä NS:istä ei myöskään osoittanut merkittävää dominoivaa negatiivista toimintaa NS:n välittämän IFN-b:n tukahduttamisen tai PKR:n hajoamisen kannalta, kun sitä ekspressoitiin yhdessä RVFV:llä infektoiduissa soluissa. Havaitsimme myös, että yksikään typistetyistä NS:istä ei ole vuorovaikutuksessa RVFV:n NS:ien kanssa, lukuun ottamatta ehjää NS:ää, vaikka C-terminaalin itseassosiaatioalue olisi ehjä. Tuloksemme viittaavat siihen, että NS:ien konformaation eheys on tärkeää RVFV:n NS:ien vakauden, solulokalisoitumisen ja biologisten toimintojen kannalta, eikä typistettyjen NS:ien yhteisekspressio aiheuta dominoivaa negatiivista fenotyyppiä.

**Tulos**

Osittaista typistystä koodaavien Rift Valley -kuumeviruksen NS:ien toiminnallinen analyysi

**Esimerkki 1.3298**

Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on FIP-viruksen (FIPV) aiheuttama tappava systeeminen sairaus. Tehokkaita rokotteita tai hoitoa ei ole saatavilla, eikä viruksen virulenssia ja patogeneesiä tunneta täysin. Tässä kuvataan FIPV:llä infektoiduista Crandell Rees Feline Kidney (CRFK) -soluista uutetun RNA:n sekvensointia Illuminan seuraavan sukupolven sekvensointimenetelmällä. Sekä kontrolli- että infektoituneiden solujen kartoittamiseen käytetään bioinformatiikan analyysiä, joka perustuu Felis catus 2X -annotoituun shotgun-referenssigenomiin käyttäen CLC bio Genome Workbenchia. Kalin Z-testin tilastollista analyysia käytetään analysoimaan eri tavoin ilmentyneitä geenejä infektoiduista CRFK-soluista. Lisäksi RT-qPCR-analyysiä käytetään valittujen geenien transkriptioprofiilin tarkempaan selvittämiseen infektoiduissa CRFK-soluissa ja terveen ja FIP-diagnoosin saaneiden kissojen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC).

**Tulos**

Transkriptomianalyysi kissojen tarttuvan vatsakalvotulehduksen virusinfektiosta

**Esimerkki 1.3299**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksella (PRRSV) on kolme pääasiallista rakenneproteiinia, jotka on nimetty GP5:ksi, M:ksi ja N:ksi. Proteiineja GP5 ja M on pidetty erittäin tärkeinä humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen herättämiseksi PRRSV-infektiota vastaan, ja niitä on ehdotettu erinomaisiksi proteiiniehdokkaiksi PRRS:n bioteknisen rokotteen suunnittelussa. GP5:n tai M:n ilmentämistä DNA-rokotteessa ja adenoviruksessa humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen herättämiseksi on yritetty joissakin tapauksissa, mutta vain muutamissa artikkeleissa on kerrottu, että immuunivaste voi olla erilainen, koska GP5- ja M-proteiinien ilmentymismallit ovat erilaiset rekombinantti-viruksessa. Tässä artikkelissa valmistettiin neljä rekombinantti-virusta, jotka ilmentävät PRRSV:n GP5- ja M-proteiineja modifioidussa rokotevirusankarassa (MVA) erilaisilla ilmentymismalleilla. Näissä rekombinantti-viruksissa (rMVA) GP5- ja M-proteiinit ilmentyivät MVA:ssa samassa viruksessa, mutta kahden promoottorin ohjaamina (rMVA-GP5/ M), tai fuusioproteiinina yhden promoottorin ohjaamina (rMVA-GP5-M), tai erikseen (rMVA-GP5 ja rMVA-M). Neljän rekombinanttiviruksen humoraaliset ja soluvälitteiset immuunivasteet arvioitiin hiirimallilla. Jokaiseen hiireen inokuloitiin 5 - 10 5 TCID 50 eri rMVA:ta, ja se tehostettiin 3 viikkoa myöhemmin. Kunkin ryhmän neutraloivien vasta-aineiden titterit havaittiin virusneutralisaatiotestillä viikoittain primaarisen inokulaation jälkeen 13 viikon ajan humoraalisen immuunivasteen arvioimiseksi. Gammainterferonin (IFN-c), interleukiini-2:n (IL-2) ja interleukiini-4:n (IL-4) tuotanto havaittiin rMVA-inokuloitujen hiirten pernasoluissa 30, 60 ja 90 päivää inokulaation jälkeen soluvälitteisen immuunivasteen arvioimiseksi. Tulokset osoittivat, että rMVA-GP5 ja rMVA-M eivät pysty aiheuttamaan selviä humoraalisia ja soluvälitteisiä immuunivasteet; rMVA-GP5-M:llä rokotettu ryhmä kehitti paremman immuunivasteen kuin rMVA-GP5:llä ja rMVA-M:llä rokotetut ryhmät; rMVA-GP5/M:llä rokotetuilla hiirillä säilyi kuitenkin voimakkain soluvaste PRRS-virusta vastaan ja ne lisäsivät johdonmukaisesti PRRSV:n vastaista humoraalista vastetta. PRRSV GP5- ja M-proteiinin samanaikainen ilmentäminen MVA:ssa eri promoottoreiden ohjaamana saattaa olla houkutteleva menetelmä PRRSV-rokotteen suunnittelussa tulevaisuudessa.

**Tulos**

GP5- ja M-proteiinien samanaikainen ilmentäminen eri promoottoreilla rekombinanttipohjaisessa modifioidussa Ankaran rokotevektorissa (rMVA) tehosti sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) humoraalisia ja soluvälitteisiä immuunivasteet.

**Esimerkki 1.3300**

Kemokiineilla on keskeinen rooli synnynnäisessä vasteessa sekä bakteeri- että virusinfektioihin ja sekainfektioihin. Sindbis-viruksen (SIN) aiheuttamien kemokiinivasteiden määrittämiseksi samanaikaisessa infektiomallissa terveiltä vapaaehtoisilta saadut perifeerisen veren mononukleaariset solut (PBMC) altistettiin SIN-virukselle lipopolysakkaridin (LPS) läsnä ollessa ja ilman sitä. 2, 24 ja 72 tunnin kuluttua altistuksesta talteen otetut viljelmien supernatantit arvioitiin viruksen replikaation osalta ja kemokiinien osalta ELISA-testillä. Yhdessäkään PBMC-viljelmässä ei havaittu uutta viruksen vapautumista, GFP-reportteri-ekspressiota tai viruksen RNA-synteesiä. Vaikka SIN:llä ei ollut juurikaan vaikutusta IL-8:n ja RANTES:n induktioon, kemokiinit MCP-1, MIP1-a ( p < 0,001) ja MIP1-b ( p < 0,0004) nousivat voimakkaasti SIN:n ja LPS:n vaikutuksesta. Sekä elävä että UV-inaktivoitu SIN indusoivat IP-10:n ja I-TAC:n eritystä. Vaikka LPS ei indusoinut IP-10:n vapautumista, se esti jyrkästi ( p ¼ 0,004) SIN-välitteistä IP-10:n eritystä. Sitä vastoin SIN esti SLC:n vapautumisen. IP-10:n adjuvanttiaktiivisuus, sen antiangiogeeninen toiminta sekä SIN:n ja LPS:n välinen antagonismi valittujen kemokiinien vapautumiselle voivat olla hyödyllisiä sekainfektioiden patogeneesin ja solupolkujen välisten ristikkäisviestien ymmärtämisessä, ja niillä voi olla sovelluksia syövässä ja sepsiksessä.

**Tulos**

Lyhyet raportit Lipopolysakkaridi estää Sindbis-viruksen aiheuttamaa IP-10:n vapautumista ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa.

**Esimerkki 1.3301**

Kansainvälinen huolenaihe (PHEIC) Zika WHO:n hätätilannetoiminta Tunnistetut oppitunnit Maailmanlaajuinen terveysturva a b s t r a c t Tavoitteet: Pohtia, miksi Zika julistettiin kansainvälisesti merkittäväksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi (PHEIC), miksi se lakkasi olemasta sellainen ja mitä voimme oppia tästä tulevaisuutta varten. Tutkimusasetelma: Tässä asiakirjassa tarkastellaan tapahtumien kulkua ja todistusaineistoa, jonka perusteella Zika päätettiin julistaa PHEIC:ksi, maailmanlaajuista reagointia tähän, haasteita, jotka liittyvät todistusaineistoon perustuvan lähestymistavan ylläpitämiseen tautipesäkkeisiin reagoitaessa, ja määritetään oppimistulokset. Menetelmät: : Zika-virusinfektion ja synnynnäisten epämuodostumien, mukaan lukien mikrokefalia, välisestä yhteydestä tuli PHEIC 1. helmikuuta 2016, ja se julistettiin hätätilanteeksi marraskuussa 2016. Tämä muokkasi WHO:n johtamaa maailmanlaajuista reagointia ensimmäisessä maailmanlaajuisessa hätätilanteessa sitten Länsi-Afrikan Ebolan. Päätelmät: Zikan tautiin reagoiminen tuo esiin tärkeitä kysymyksiä ja oppeja tulevia taudinpurkauksia varten, jotka saattavat aiheuttaa kansainvälisen riskin. Erityisiä haasteita ilmeni pyrittäessä säilyttämään näyttöön perustuva lähestymistapa julkiseen riskiviestintään, kun näyttö on epäselvää tai kehittyy edelleen. Zika-tapaus osoittaa myös, että kansanterveysalan ammattilaisten ja virastojen on tärkeää ymmärtää poliittinen konteksti, jossa taudinpurkauksia on hallittava, ja ymmärtää kilpailevat tekijät, jotka muokkaavat poliittista reagointia. Kansanterveyslehden kotisivu: www .e lse vi er.co m/ pu he p u b l i k h e a l t h 1 5 0 ( 2 0 1 7 ) 8 7 e9 2 http://dx.

**Tulos**

Zika-infektion ja mikrokefaliatapausten yleistyminen: mitä voimme oppia kansanterveydellisestä hätätilanteesta?

**Esimerkki 1.3302**

Waltner-Toews, D., Martin, S.W., Meek, A.H. ja McMillan, I., 1986. Maitovasikoiden hoito, sairastuvuus ja kuolleisuus Ontarion holstein-karjoissa. I. Tiedot. Prey. Vet. Med., Hiehovasikoiden hoitokäytäntöjä ja kliinisiä tuloksia tutkittiin 104:llä satunnaisesti valitulla Holstein-maitotilalla Ontarion lounaisosassa lokakuun 1980 ja heinäkuun 1983 välisenä aikana. Tietoja kerättiin sekä tilatasolla (kaikki tilat) että yksittäisten vasikoiden tasolla (1968 vasikkaa, 35 tilaa). Tilatason hallintotiedot kerättiin kyselylomakkeilla ja tilakäynneillä. Viljelijät kirjasivat vasikkatason hoitotiedot niille toimitetuille lomakkeille. Viljelijät kirjasivat vasikoiden sairauksien hoitoon ja kuolleisuuteen liittyvät tiedot aina vieroitusikään asti, jolloin vasikoille ei enää syötetty säännöllisesti maitoa tai maidonkorvikkeita. Tilakoko vaihteli 23:sta 154 vasikkaan vuodessa. Tilatason kuolleisuusluvut kuuden kuukauden jaksoa kohti (talvi/kesä) olivat vinoutuneet, keskiarvo oli noin 6 prosenttia, mediaani nolla ja vaihteluväli 67 prosenttia. Sairastuvuusasteet olivat samalla tavoin vinoutuneet. Neljä prosenttia elävänä syntyneistä hiehovasikoista kuoli, 20 prosenttia hoidettiin kuolion vuoksi ja 15 prosenttia keuhkokuumeen vuoksi ennen vieroitusikää. Vasikoiden kasvatusta koskevia tilakohtaisia käytäntöjä toteutettiin eri tiloilla vaihtelevasti, kuten yksittäisiä vasikoita koskevien tietojen perusteella arvioitiin. Tämä aiheutti erityisiä ongelmia tilatason tietojen tulkinnassa, koska ekologisen harhan vaara oli suuri. Tässä asiakirjassa kuvattu aineisto muodosti perustan havainnointitutkimukselle, jossa tarkasteltiin hiehovasikoiden hoidon ja kliinisten tulosten välisiä yhteyksiä.

**Tulos**

LYPSÄVASIKOIDEN HOITO, SAIRASTUVUUS JA KUOLLEISUUS ONTARION HOLSTEIN-KARJOISSA. I. TIEDOT

**Esimerkki 1.3303**

Tavoitteet: Ei ole päästy kansainväliseen yhteisymmärrykseen epätyypillisiä antibiootteja sisältävien antibioottien empiirisestä käytöstä hoitokodin keuhkokuumeessa (NHAP). Aspiraatio on tärkeä NHAP:n syy, mutta se ei välttämättä vaadi mikrobilääkehoitoa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia AP-infektioiden esiintyvyyttä ja kliinisiä ominaisuuksia sekä tarkastella epätyypillisellä kattavuudella varustettujen antibioottien empiirisen käytön tarvetta NHAP:ssa. Suunnittelu: Prospektiivinen kohorttitutkimus. Tutkimusympäristö: Neljä hoitokotia, joissa oli yhteensä 772 asukasta. Osallistujat: Potilaat olivat iältään ! 65-vuotiaita, jotka joutuivat sairaalaan NHAP:n vuoksi, joka määriteltiin hengitystieoireiksi ja poikkeaviksi rintakehän röntgenkuviksi, huhtikuun 2006 ja maaliskuun 2007 välisenä aikana. Mittaukset: Demografiset tiedot, kliiniset parametrit ja tutkimustulokset kirjattiin. Mikrobitutkimukset sisälsivät ysköksen rutiini- ja mykobakteeriviljelyt, veri- ja virtsaviljelyt, serologiset tutkimukset sekä nenänielusta otetun aspiraatin virusviljely- ja polymeraasiketjureaktiotestit. Epäilty aspiraatiopneumoniitti määriteltiin mielivaltaisesti NHAP:ksi ilman tunnistettuja taudinaiheuttajia. Tulokset: Kun yksittäinen bakteriuria oli suljettu pois, mukaan otettiin 108 NHAP-episodia 94 potilaalla. Yhdellätoista potilaalla todettiin kaksitoista AP:tä. Ei ollut kliinistä piirrettä, jonka perusteella olisi voitu erottaa AP:n ja muiden patogeenien aiheuttamat infektiot toisistaan. Yleisimmät AP:t olivat Mycoplasma pneumoniae (6) ja Chlamydophila pneumoniae (3). Virtsan antigeenitestissä ei havaittu yhtään Legionella pneumophila -bakteeria. Yksikään AP-infektiopotilaista ei saanut AP-infektioihin tarkoitettuja antibiootteja. AP-infektiot eivät kuitenkaan johtaneet kuolleisuuteen. Patogeeniä ei eristetty 31,5 prosentissa tapauksista. Potilailla, joilla ei ollut eristettyjä taudinaiheuttajia, oli harvemmin märkivää ysköstä ja rintakehän auskultaatiossa havaittavia rytmihäiriöitä kuin potilailla, joilla oli tunnistettujen taudinaiheuttajien aiheuttama keuhkokuume. Päätelmät: Epätyypilliset patogeenit eivät olleet yhteydessä kuolleisuuteen edes niissä tapauksissa, joissa määrätyt antibiootit eivät kattaneet AP:tä. NHAP:tä ei välttämättä hoideta AP:t kattavilla empiirisillä antibiooteilla.

**Tulos**

Epätyypillisten taudinaiheuttajien merkitys hoitokodin keuhkokuumeessa

**Esimerkki 1.3304**

Normaalit porsaat, jotka vieroitettiin soija- tai kananmunapohjaisella ruokavaliolla, saivat vasta-ainevasteet syötetylle proteiinille. Samanaikainen tartunta tarttuvalla gastroenteriittiviruksella (TGEV) ei vaikuttanut vasteisiin ruokavalion antigeeneille vieroitettaessa eikä myöhempään sietokyvyn kehittymiseen. TGEV-infektio kuitenkin lisäsi primaarisia immunoglobuliini M (IgM) ja IgG1-, mutta ei IgG2-vasta-ainevasteet ruiskutetulle soijalle verrattuna infektoitumattomien eläinten vasta-ainevasteisiin. Paradoksaalista kyllä, TGEV-infektoituneilla eläimillä esiintyi 4 viikon iässä tehostunut primaarinen IgG1-vasta-ainevaste pistetylle soijalle, mutta niiden sekundaarinen vaste väheni vatsakalvon sisäisen haasteen jälkeen 9 viikon iässä verrattuna infektoimattomiin eläimiin. Tulokset viittaavat siihen, että joko rokotevektorina käytetyllä tai subkliinisenä infektiona esiintyvällä suolistoviruksella ei välttämättä ole merkittäviä vaikutuksia ruokavalioallergioiden kehittymiseen, mutta sillä voi olla vaikutuksia sekä primaarivasteeseen että myöhempään muistinvasteeseen systeemisille antigeeneille, joille eläin altistuu samanaikaisesti virusantigeenien kanssa. 24. maaliskuuta 2020 vieras http://cvi.asm.org/ Ladattu osoitteesta KUVA 5. Antigeenin ja epäspesifisen immunoglobuliinin kokonaismäärät koko koejakson ajan kaikissa ryhmissä. (a ja b) Soijapohjaisella ruokavaliolla vieroitetut porsaat. (c ja d) Munapohjaisella ruokavaliolla vieroitetut porsaat. (e ja f) Porsaat, jotka vieroitettiin munapohjaisella ruokavaliolla ja joille annettiin soijaa lihaksensisäisesti vieroituksen yhteydessä. IgG1-tasot (a, c ja e) ja IgG2-tasot (b, d ja f) on esitetty. Tulokset ovat keskiarvoja Ϯ keskivirheitä. 342 BAILEY ET AL. CLIN. DIAGN. LAB. IMMUNOL. 24. maaliskuuta 2020 by guest

**Tulos**

Tarttuvan gastroenteriittiviruksen aiheuttaman infektion vaikutukset samanaikaisiin immuunivasteisiin ruokavalion ja ruiskutettujen antigeenien suhteen.

**Esimerkki 1.3305**

Kehittääksemme CpG-oligodeoksinukleotideihin (CpG ODN) perustuvaa hoitoa vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi valitsimme uuden CpG ODN:n (BW001), jolla on B-tyypin CpG ODN-rakenneominaisuus 5V:ssä ja A-tyypin CpG ODN-rakenneominaisuus 3V:ssä, ja testasimme sen anti-SARS-CoV-aktiivisuutta. Havaitsimme, että BW001:llä stimuloitujen ihmisen PBMC-solujen supernatantit suojasivat merkittävästi Vero-soluja SARS-CoV-infektiolta. BW001 voisi stimuloida ihmisen PBMC- ja pDC-soluja erittämään runsaasti IFN-a:ta ja edistää ihmisen PBMC- ja B-solujen lisääntymistä. Lisäksi osoitimme, että BW001 voisi aktivoida CD19+ B-soluja ja CD56+ NK-soluja ihmisen PBMC:ssä. Lisäksi BW001 voisi lisätä NK-sytotoksisuutta ja IFN-g:n eritystä ihmisen PBMC-soluissa. BW001 edustaa uudenlaista CpG ODN:ää, ja sillä voi olla potentiaalia SARSin ja muiden viruksiin liittyvien sairauksien hoidon ja ennaltaehkäisyn kehittämisessä. D

**Tulos**

Uuden CpG-oligodeoksinukleotidin aiheuttama SARS-CoV-vastainen immuniteetti

**Esimerkki 1.3306**

Vaikka kananmunien merkitys spesifisten vasta-aineiden lähteenä on tunnustettu hyvin, munankeltuaisen immunoglobuliinien (IgY) tuottamiseen päädytään harvoin munankeltuaisen erikoisen koostumuksen ja spesifisten affiniteettiligandien puuttumisen vuoksi. Tässä työssä raportoimme uudesta kalvopohjaisesta kaksivaiheisesta ultrasuodatusprosessista IgY:n eristämiseksi munankeltuaisesta. Liuoksen pH:n, ionivahvuuden, sekoitusnopeuden ja permeaattivirran vaikutukset proteiinien läpäisyyn kvantifioitiin käyttämällä pulssitettua näyteinjektiotekniikkaa ja parametrien skannaavaa ultrasuodatusta. Optimoitujen olosuhteiden vallitessa immunoglobuliinin puhtaus oli yli 93 prosenttia kaksivaiheisen ultrasuodatusprosessin jälkeen, ja immunoglobuliinin talteenotto raaka-aineesta oli lähes 87 prosenttia. Tuloksena saatu immunoglobuliinituote analysoitiin sen jälkeen isosähköisellä fokusoinnilla (IEF), SDS-PAGE:lla ja sirkulaaridikroismilla (CD) sen isoelektrisen pisteen, molekyylipainon ja molekyylin sekundäärirakenteen vahvistamiseksi.

**Tulos**

Uusi kalvopohjainen menetelmä immunoglobuliinin eristämiseksi kananmunankeltuaisesta

**Esimerkki 1.3307**

Taustaa: Sairaalainfektiot, kuten nosokomiaalinen keuhkokuume, ovat vakava kuolleisuuden syy sairaalahoidossa oleville potilaille, erityisesti tehohoitoyksiköihin (ICU) otetuille potilaille. Tähän mennessä raportoitujen tutkimusten määrästä huolimatta keuhkokuumeen aiheuttajia ei tunneta täysin. Tässä tutkimuksessa havaitsimme molekyylitekniikalla, että kasvisten ja tupakan DNA:ta voidaan havaita keuhkoalveolaarisessa huuhtelussa potilailta, joilla on hengityskoneeseen liittyvä keuhkokuume (VAP). Tässä tutkimuksessa tutkittiin bronkoalveolaarista huuhtelua (BAL) potilailta, jotka otettiin teho-osastolle hengityskoneeseen liittyvän keuhkokuumeen vuoksi. BAL-nesteet arvioitiin molekyylitesteillä, viljelyllä ja veriviljelyllä. Kasvi-DNA:ta onnistuttiin tunnistamaan kuudella potilaalla 106:sta (6 %), joilla oli hengityskoneeseen liittyvä keuhkokuume. Inhalaatio varmistui neljässä tapauksessa ja kahdessa muussa tapauksessa epäiltiin sitä. Inhalaatio oli huomattavasti yleisempää potilailla, joilla oli kasvien DNA:ta (neljä kuudesta potilaasta), kuin potilailla, joilla ei ollut kasvien DNA:ta (kolme potilasta sadasta) (P,0,001). Nicotiana tabacum -kloroplastin DNA:ta tunnistettiin kolmella potilaalla, jotka olivat tupakoitsijoita (tapaukset 2, 3 ja 6). Cucurbita pepo -, Morus bombycis - ja Triticum aestivum -dna:ta tunnistettiin tapauksissa 1, 4 ja 5. Näistä kuudesta potilaasta tunnistettiin molekyyli- ja viljelytekniikoiden avulla 23 eri bakteerilajia, kaksi virusta ja viisi sienilajia. Useiden tunnistettujen patogeenisten mikro-organismien on raportoitu olevan elintarvikkeista tai tupakkakasveista peräisin olevia patogeenejä. Päätelmät/merkitys: Tutkimuksemme osoittaa, että kasvien DNA:ta voidaan tunnistaa keuhkokuumepotilaiden BAL-nesteestä erityisesti aspiraatiopneumoniaa tutkittaessa, mutta kasvien DNA:n läsnäolon merkitystä ja sen roolia keuhkokuumeen patogeneesissä ei tunneta, ja se on vielä tutkimatta. Näiden kasvien tunnistaminen voi kuitenkin olla mahdollinen aspiraation merkkiaine keuhkokuumepotilailla.

**Tulos**

Kasvi-DNA:n osoittaminen hengityskoneeseen liittyvää keuhkokuumetta sairastavien potilaiden bronkoalveolaarisessa lavuaarissa.

**Esimerkki 1.3308**

Sato, K., Inaba, Y., Kurogi, H., Takahashi, E., Satoda, K., Omori, T. ja Matumoto, M.t 1977. Vasikkaripulin koronaviruksen aiheuttama hemagglutinaatio. Vet. Microbiol., 2: 83--87. Virusta kasvatettiin BEK-1-soluissa, joka on vakaa naudan alkion munuaisen solulinja, ja sen hemagglutinaatiota (HA) testattiin eri lajien erytrosyyttien kanssa 4 °C:ssa, huoneenlämmössä ja 37 °C:ssa. HA:ta havaittiin kaikissa lämpötiloissa kanan, hiiren, rotan ja hamste~ erytrosyyttien kanssa, mutta ei ihmisen (O), nautojen, hevosten, ~lampaiden, marsujen, hanhien, ankkojen, kyyhkyjen ja päivän ikäisten kananpoikien erytrosyyttien kanssa. Kanojen erytrosyyttien agglutinoituvuudessa oli yksilöllistä vaihtelua, mikä edellytti lintujen valintaa, jotta HA:n erytrosyyttejä saataisiin. Spesifinen antiseerumi esti HA-reaktion. Joitakin HA:n ja HA:n inhibitioon (HI) vaikuttavia tekijöitä tutkittiin ja laadittiin standardoidut HA- ja HI-testit.

**Tulos**

Lyhyt tiedonanto HEMAGGLUTINAATIO VASIKAN DIARRHEA CORONAVIRUS -ELÄINLAJISSA

**Esimerkki 1.3309**

Tavoite: Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) taudinpurkaukselle altistuneiden sairaaloiden työntekijöiden masennusoireiden tasoa taudinpurkauksen jälkeen sekä näiden masennusoireiden tason ja koettujen taudinpurkaustapahtumien tyyppien välistä yhteyttä. Menetelmät: Vuonna 2006 Pekingissä sijaitsevan sairaalan satunnaisesti valituille työntekijöille (N = 549) tehtiin kyselytutkimus, joka koski heidän altistumistaan kaupungin vuoden 2003 SARS-taudinpurkaukselle ja tapoja, joilla taudinpurkaus oli vaikuttanut heidän mielenterveyteensä. Tutkimushenkilöiden sosiodemografisia tekijöitä, taudinpurkaukselle altistumisen tyyppejä sekä posttraumaattisen stressihäiriön ja masennuksen oireita arvioitiin. Tulokset: Multinomiaalisten regressioanalyysien tulokset osoittivat, että kun muut asiaankuuluvat tekijät oli otettu huomioon, sinkkuus, karanteenissa olo taudinpurkauksen aikana, altistuminen muille traumaattisille tapahtumille ennen SARSia ja SARSiin liittyvä riskitaso taudinpurkauksen aikana lisäsivät todennäköisyyttä sairastua masennusoireisiin kolme vuotta myöhemmin. Altruistisen riskin hyväksymisen taudinpurkauksen aikana havaittiin vähentävän taudinpurkauksen jälkeisen korkean masennusoireiden tason todennäköisyyttä. Päätelmät: Poliittisten päättäjien ja mielenterveysalan ammattilaisten, jotka työskentelevät valmistautuakseen mahdollisiin tautipesäkkeisiin, olisi oltava tietoisia siitä, että karanteeniin joutuminen voi joissakin tapauksissa johtaa pitkäaikaisiin haitallisiin mielenterveysvaikutuksiin.

**Tulos**

Masennus stressitekijöille altistumisen jälkeen: vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän epidemiasta saadut kokemukset.

**Esimerkki 1.3310**

Aryylidiketohapot on tunnistettu ensimmäisiksi SARS-CoV:n NTPaasi/helikaasi-inhibiittoreiksi, joilla on erillinen farmakofori, jossa diketohappoon on kiinnittynyt aryylimetyyliryhmä. Diketohappoytimen ympärillä olevan farmakoforiavaruuden etsimiseksi valmistettiin kolme luokkaa dihydroksikromonijohdannaisia. SAR-tutkimuksen perusteella ehdotettiin SARS-CoV:n NTPaasin/helikaasin farmakofoorimallin laajennettua piirrettä, joka muodostuu diketoahappoytimestä, hydrofobisesta aryylimetyylisubstituentista ja vapaasta katekoliyksiköstä.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) NTPaasin/helikaasin farmakoforiavaruuden tutkiminen dihydroksikromonijohdannaisilla

**Esimerkki 1.3311**

Interferoni-indusoituvien transmembraaniproteiinien (IFITM) geenit on yhdistetty useisiin soluprosesseihin, kuten IFN:ien homotyyppiseen soluadheesiotoimintaan ja solujen antiproliferatiiviseen toimintaan. Osoitimme aiemmin, että IFITM3-yksinukleotidipolymorfismit (SNP) liittyvät alttiuteen sairastua haavaiseen paksusuolitulehdukseen (UC). Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, liittyvätkö IFITM1-geenin polymorfismit alttiuteen sairastua UC:hen. Arvioimme myös oletettujen toiminnallisten promoottoripolymorfismien ilmentymistasoja määrittääksemme niiden aktiivisuuden muutoksen. Ihmisen ruoansulatuskanavista saaduissa kudoksissa RT-PCR:llä saadut geeniekspressioprofiilit ja IFITM1:n mahdolliset vaihtelupaikat ja SNP:t tunnistettiin suoralla sekvensointimenetelmällä. IFITM1:n SNP:iden genotyyppianalyysi suoritettiin korkean resoluution sulatusanalyysillä ja TaqMan-koettimien analyysillä, ja IFITM1:n SNP:iden haplotyyppifrekvenssit useiden lokusten osalta arvioitiin käyttämällä odotusmaksimointialgoritmia (EM). Oletettujen funktionaalisten promoottoripolymorfismien ekspressiotasot arvioitiin suorittamalla luciferaasireportterimääritys. Tunnistimme kaksi SNP:tä ja kaksi variaatiokohdetta, g.-1920G>A (rs77537847), g.-1547delA (uusi) ja g.-416C>G (rs11246062) promoottorin alueella ja g.364delA (rs200576757) intronissa 1. UC-potilaiden IFITM1-geenin g.-1920G>A-polymorfismin genotyyppi- ja alleelifrekvenssit poikkesivat merkittävästi terveiden kontrollien genotyypeistä ja alleelifrekvensseistä (P = 0,002 ja 0,042). Nämä tulokset viittaavat siihen, että IFITM1-geenin g.-1920G>A-polymorfismi voi olla yhteydessä alttiuteen sairastua UC:hen.

**Tulos**

IFITM1-geenin polymorfismien tunnistaminen ja niiden yhteys haavaista paksusuolitulehdusta sairastavassa korealaisessa väestössä.

**Esimerkki 1.3312**

Ehdotamme uutta neljän tilan mallia taudin leviämiselle ja havainnollistamme mallia Hongkongissa vuonna 2003 puhjenneen SARS-epidemian tiedoilla. Tämän mallin kriittinen piirre on se, että yhteisö mallinnetaan toisiinsa kytkeytyneiden solmujen pienen maailman verkostona. Kukin solmu on yhteydessä kiinteään määrään välittömiä naapureita ja satunnaiseen määrään maantieteellisesti kaukana sijaitsevia solmuja. Tartunta voi levitä vain linkitettyjen solmujen välillä. Tässä mallissa on kaksi SARSin leviämiselle tyypillistä piirrettä: maantieteellisesti lokalisoidut taudinpurkaukset ja "superlevittäjät". Kumpaakaan näistä piirteistä ei esiinny tavanomaisissa taudin leviämistä kuvaavissa malleissa, joissa taudille alttiita, tartunnan saaneita ja poistuneita on useita. Analyysimme osoittaa, että ''superlevittäjiä'' voi esiintyä, vaikka kaikkien tartunnan saaneiden yksilöiden tarttuvuus olisi vakio. Lisäksi havaitsemme, että sairaalainfektio vaikutti Hongkongissa suoraan taudinpurkauksen vakavuuteen ja että rajoittamalla yksilön altistumisaika 3-5 vuorokauteen SARS-epidemian laajuus olisi ollut minimaalinen. r

**Tulos**

SARS-viruksen leviämisen klusterointimalli: sovellus epidemioiden hallintaan ja riskinarviointiin.

**Esimerkki 1.3313**

Taustaa: Tuberkuloosin (TB) varhaisdiagnoosin ei-invasiiviset ja helppokäyttöiset biomarkkerit ovat edelleen kiireellinen tarve. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli löytää ja tunnistaa mahdolliset tuberkuloosille spesifiset biomarkkerit. Pintavahvennettua laserdesorptio-ionisaatio-ionisaatio lentoaikamassaspektrometriaa (SELDI-TOF MS) yhdistettynä heikkoon kationinvaihtoon (WCX) perustuviin magneettihelmiin käytettiin seulomaan seeruminäytteitä 180 tuberkuloositapauksesta ja 211 kontrollihenkilöstä. Luokittelumalli laadittiin Biomarker Pattern Software (BPS) -ohjelmistolla. Ehdokkaat proteiinibiomarkkerit puhdistettiin käänteisfaasi-korkean suorituskyvyn nestekromatografialla (RP-HPLC), tunnistettiin MALDI-TOF MS:llä, LC-MS/MS:llä ja validoitiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA). Tulokset: Havaittiin yhteensä 35 erottelevaa m/z-piikkiä, jotka liittyivät tuberkuloosiin (P < 0,01). Neljään biomarkkeriin (2554,6, 4824,4, 5325,7 ja 8606,8 Da) perustuva biomarkkereiden malli luotiin, joka pystyi erottamaan tuberkuloosin kontrolleista herkkyydellä 83,3 % ja spesifisyydellä 84,2 %. Ehdokasbiomarkkerin, jonka m/z oli 2554,6 Da, todettiin olevan TB-potilailla voimakkaammin säännelty, ja se tunnistettiin fibrinogeenin, alfa-polypeptidin isoformin alfa-E-esiproteiinin fragmentiksi. Analyysi 22:lla tuberkuloosipotilaalla osoitti lisääntynyttä fibrinogeenin hajoamistuotetta (FDP) (5 005 ± 1297 vs. 4 010 ± 1181 ng/ml, P < 0,05) ja 142 potilaalla plasman fibrinogeenipitoisuus oli koholla. Päätelmät: Tuberkuloosin diagnostinen malli, jolla on korkea herkkyys ja spesifisyys, kehitettiin käyttämällä massaspektrometriaa yhdistettynä magneettihelmiin. Fibrinogeeni tunnistettiin tuberkuloosin potentiaaliseksi biomarkkeriksi, ja sillä oli diagnostista arvoa kliinisessä käytössä.

**Tulos**

Aktiivisen tuberkuloosin proteomisen biomarkkeriehdokkaan löytäminen ja tunnistaminen.

**Esimerkki 1.3314**

Älykkäät teknologiat tarjoavat lukuisia mahdollisuuksia parantaa mobiilia terveydenhuoltoa. Älykkään teknologian sovellusten elinkelpoisuuteen liittyviä huolenaiheita on kuitenkin käsiteltävä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin näitä huolenaiheita tarkastelemalla älyteknologiasovellusten nykyisiä käytäntöjä mobiilissa terveydenhuollossa. Tutkimuksen tuloksena tunnistetaan viisi tekijää, jotka ovat kriittisiä älykkään teknologian soveltuvuuden kannalta liikkuvaan terveydenhuoltoon, ja ehdotetaan sumean geometrisen keskiarvon ja sumean analyyttisen hierarkiaprosessin (FGM-FAHP) lähestymistapaa tunnistettujen tekijöiden suhteellisten tärkeystasojen arvioimiseksi. Kokeelliset tulokset osoittivat, että kolme kriittisintä tunnistettua tekijää ovat seuraavat: (a) asiaan liittyvien lääketieteellisten lakien lieventäminen, b) huomaamattomuus ja c) käyttäjän tarkka tarve ja tilanne. Näin ollen noin 44 prosenttia, 26 prosenttia ja 15 prosenttia budjetista olisi osoitettava kolmen kriittisen tekijän toteuttamiseen. Lisäksi käsitellään haasteita ja mahdollisuuksia tehostaa nykyisiä sovelluksia.

**Tulos**

Älykkään teknologian sovellusten kriittisten tekijöiden arviointi mobiilissa terveydenhuollossa - fgm-fahp-lähestymistapa.

**Esimerkki 1.3315**

Zikavirus (ZIKV) on maailmanlaajuinen kansanterveysongelma, koska se aiheuttaa vakavia kehityshäiriöitä imeväisillä ja neurologisia häiriöitä aikuisilla. ZIKV käyttää kuoriproteiininsa (E) glykosylaatiota vuorovaikutuksessa isäntäsolun reseptorien kanssa helpottaakseen viruksen kulkeutumista; nämä vuorovaikutussuhteet voivat olla tärkeitä myös terapeuttisten lääkkeiden ja rokotteiden suunnittelun kannalta. Koska ZIKV:n E:n Asn-sidoksista (N-glykaanit) ei ole riittävästi tietoa, analysoimme eri kannoista peräisin olevia ZIKV:n E:tä. Havaitsimme, että ZIKV E:n proteiineja on muokattu laajasti oligomannoosilla, hybridi- ja kompleksisilla N-glykaaneilla, jotka ovat luonteeltaan hyvin heterogeenisiä. Isäntäsolujen pintaglykaanit korreloivat vahvasti ZIKV E:n glykomisten piirteiden kanssa. Mekanistisesti havaitsimme, että ZIKV:n N-glykaanit saattavat vaikuttaa viruksen patogeneesiin, sillä mannoosispesifiset C-tyypin lektiinit DC-SIGN ja L-SIGN välittävät ZIKV:n pääsyä isäntäsoluihin. Tuloksemme edustavat ensimmäistä yksityiskohtaista kartoitusta eri kantojen ZIKV E:n N-glykaaneista ja niiden toiminnallisesta merkityksestä. sekä vakavien sikiöpoikkeavuuksien, kuten spontaanin abortin, kuolleena syntymisen, hydrokefaliat, mikrokefaliat, hydranencefalia/hydrops fetalis ja istukan vajaatoiminta, merkittävä lisääntyminen [10] [11] [12] [13] [14] . ZIKV on pieni, vaipallinen positiivisjuosteinen RNA-virus [15] . Tämän hyttysten levittämän flaviviruksen genominen RNA sisältää yhden avoimen lukukehyksen (ORF), joka koodaa polyproteiinia [16, 17] . Tämä polyproteiini käy läpi yhteis- ja posttranslationaalisen prosessoinnin tuottaakseen seitsemän ei-rakenteellisen proteiinin (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ja NS5) lisäksi kolme rakenteellista proteiinia, jotka ovat kapsidi (C), pre-membraani (prM) ja kuori (E) [17, 18] . Kolmesta rakenteellisesta proteiinista E on tärkein pintaglykoproteiini, joka sisältää kolme domeenia (I, II, III) ja kaksi transmembraaniheliksiä [17] [18] [19] . Suurin osa flaviviruksen E-proteiineista muuttuu posttranslationaalisen modifikaation yhteydessä N-glykaaneilla aminohapoissa 153/154 erittäin konservoituneessa glykosylaatiomotiivissa N-X-T/S paikoissa 154-156 (jossa X on mikä tahansa aminohappo paitsi proliini) [16] . Tämä on neutraloivien vasta-aineiden ensisijainen kohde, ja sitä tarvitaan viruksen pääsemiseksi sisään [20] . Aiemmin on osoitettu, että flavivirusten E-proteiinin N-sidoksiset glykosylaatiokohdat ovat hyvin konservoituneita, ja niillä on tärkeä rooli sekä infektiivisyydessä että kokoamisessa [16, [21] [22] [23] . E-proteiinin I-domeenin N-glykosylaatiomotiivin (N154) menetys johtaa E-ektodomeenin heikentyneeseen ilmentymiseen ja erittymiseen nisäkässoluista [24, 25] . Lisäksi hiirillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että ZIKV:n E:n N-glykaanit puuttuvat ZIKV:n E:n kyvystä aiheuttaa kuolleisuutta ja neuroinvaasiota, mikä viittaa näiden E-proteiinin glykaanien elintärkeään rooliin ZIKV:n patogeneesissä [22, 26] . Tässä tutkimuksessa hyödynsimme massaspektrometriaa (MS) ja lektiini-mikrosirua analysoidaksemme eri kannoista peräisin olevan ZIKV E -proteiinin glykaanien rakenteita ja koostumusta ja virusta tuottavien solujen pinnalla sekä tutkiaksemme ZIKV:n siirtymistapaa hyttysen ja ihmisen välillä ja sen yhteyttä neurologisiin sairauksiin. Tärkeää on, että toiminnalliset tutkimuksemme osoittavat, että nämä ZIKV:n kuoriglykoproteiinin N-glykaanit ovat tärkeitä solujen virusinfektiossa. Tuloksillamme voi olla merkitystä, kun pyritään ymmärtämään näiden ZIKV E:n glykaanikuvioiden roolia viruksen ja isännän vuorovaikutuksessa ja patogeenisessä potentiaalissa. Tulokset Ymmärtääksemme ZIKV E -proteiiniin liittyviä N-glykaaneja etsimme aluksi kuoriproteiinin (-proteiinien) ominaispiirteitä. Sen jälkeen kun oli luotu Aasiasta ja Afrikasta peräisin olevien saatavilla olevien ZIKV-kantojen linjaukset GenBankista haetuista sekvensseistä, sekvenssit tarkistettiin fylogeneettisellä puulla (naapuriliitospuu ilman etäisyyskorjauksia) ja sen jälkeen NetNglyc-analyysillä. Tämä analyysi tehtiin, jotta ymmärrettäisiin paremmin sekvenssien ja N-glykosylaatiokohtien (Asn-Xaa-Ser/Thr, jossa X on mikä tahansa aminohappo proliinia lukuun ottamatta) lukumäärän vaihtelua aasialaisten kantojen (PRVABC59- ja FLR-isolaatit), afrikkalaisten kantojen (MR766- ja IbH-isolaatit) ja brasilialaisen isolaatin vuodelta 2016 (SJRP) välillä (kuva 1 ). Yhdessä nämä analyysit osoittavat, että glykosylaatiokohtien määrä ja säilyminen vaihtelevat eri kannoissa. Aasialaisissa kannoissa (PRVABC59- ja FLR-isolaatit) ja brasilialaisessa isolaatissa (BR\_SJRP1840) on viisi potentiaalista N-sidoksista glykosylaatiokohtaa, kun taas afrikkalaisessa kannassa MR766-isolaatissa on neljä ja IbH-isolaatissa kolme potentiaalista N-sidoksista glykosylaatiokohtaa. Fylogeneettinen puuanalyysi osoittaa kuitenkin selvästi, että brasilialainen isolaatti (BR\_SJRP1840) ryhmittyy selvästi aasialaisista ja afrikkalaisista kannoista, mikä osoittaa eroja kuoriproteiinien sekvensseissä. (B) Eri ZIKV-kantojen glykoproteiini E:n moninkertaisten sekvenssikohdistusten perusteella muodostettu fylogeneettinen puu (naapuriliitospuu ilman etäisyyskorjauksia). N-sidoksisen glykosylaation konsensussekvenssit on korostettu neliön muotoisessa laatikossa. (C) NetNglyc-palvelinta käytettiin E-proteiinien N-glykosylaatiokohtien (Asn-Xaa-Ser/Thr) sekvenssikontekstin tutkimiseen, ja kuvaamme N-glykosylaatiokohdat yksittäisten ZIKV E -proteiinien sekvenssikohtien kohdalla. +++ N-glykosylaatiokohdat ovat hyvin todennäköisesti glykosyloituja.

**Tulos**

Zika-viruksen glykosylaatio on tärkeää isäntä-viruksen vuorovaikutuksessa ja patogeenisessä potentiaalissa.

**Esimerkki 1.3316**

Rokotteilla ehkäistävissä olevien tautien aiheuttamien kuolemantapausten epidemiologia on muuttunut merkittävästi ja myönteisesti rokotteiden käytön ansiosta. Tästä huolimatta rokotteiden kehittämisessä ja käytössä on edelleen merkittäviä haasteita kolmannella vuosituhannella. Sekä uudet (Ebola, Chikungunya, Länsi-Niilin tauti) että uudelleen puhkeavat taudit (tuhkarokko, sikotauti, influenssa) edellyttävät uusien tai seuraavan sukupolven rokotteiden kehittämistä. Väestön maailmanlaajuinen ikääntyminen ja immuunipuutteisten henkilöiden määrän lisääntyminen edellyttävät uusien rokotteiden ja adjuvanttien kehittämistä, jotta voidaan suojella suuria väestöryhmiä. Rokotekehityksen jälkeen rokotteiden kustannuksiin ja tehokkaaseen käyttöön sekä yleisön hyväksyntään liittyy maailmanlaajuisesti merkittäviä haasteita. Tässä artikkelissa käsitellään näitä kahta alaa koskevia kysymyksiä ja ehdotetaan etenemistapaa, joka hyödyttää nykyisiä ja tulevia sukupolvia. Kuvaus Massiivisesti rinnakkaiset sekvensointialustat, jotka tuottavat miljoonien emästen sekvenssilukuja suhteellisen lyhyessä ajassa. Näillä alustoilla on monenlaisia sovelluksia, muun muassa koko genomin sekvensointi, transkriptomiprofilointi tai koko genomin laajuisten miRNA-mallien tai DNA-metylaation mallien tunnistaminen. Massaspektrometriatekniikat näytteen koko proteiinipitoisuuden puolueettomaan, puolikvantitatiiviseen karakterisointiin. Massasytometria. Yksittäisten solujen analyysialusta, jossa yhdistyvät massaspektrometria ja virtaussytometria. Vasta-aineet merkitään raskasmetalli-ioneilla ja niitä käytetään kiinnostavien solupopulaatioiden värjäämiseen. Spektrinen päällekkäisyys rajoittaa virtaussytometrian ~20 markkeriin. CyTOF:n signaalin erottelukyky on suurempi, ja se voi tarjota 10 kertaa enemmän parametreja. Lähestymistapa rokotteille annettavan immuunivasteen vaihteluiden ymmärtämiseksi, jossa käytetään korkea-ulotteisia tekniikoita rokotuksen aiheuttamien häiriöiden täydelliseen karakterisointiin omics-tasolla. Tämä rikas tietokokonaisuus analysoidaan sitten bioinformatiikkatyökalujen ja laskennallisen mallintamisen avulla, jotta voidaan luoda immuunivasteen ennustava malli, jota voidaan testata ja parantaa iteratiivisten koesyklien avulla. Joukko menetelmiä yksittäisten solujen transkriptomin kuvaamiseksi. Menetelmiin kuuluvat: Joukko laskennallisia työkaluja, jotka käyttävät sitoutumismotiivitietokantoja, keinotekoisia neuroverkkoja, piilotettuja Markovin malleja, tukivektorikoneita tai muita menetelmiä ennustamaan proteiinisekvensseissä olevia MHC-sitoutuvia peptidejä. Esimerkkejä ovat mm: SYFPEITHI, BIMAS, PREDEP, RANKPEP Curr Opin Virol. Kirjoittajan käsikirjoitus; saatavilla PMC:ssä 2017 April 01.

**Tulos**

Rokotustiede kolmannella vuosituhannella: tieteelliset ja yhteiskunnalliset haasteet HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus

**Esimerkki 1.3317**

SARS-CoV-2 on tartuttanut 14. maaliskuuta 2020 mennessä yli 140 000 ihmistä. Käytämme matemaattista mallia tutkiaksemme kuuden viikon mittaisten sosiaalista etäisyyttä lisäävien toimenpiteiden tehokkuutta keskikokoisessa kaupungissa Yhdysvalloissa. Tutkimme neljää sosiaalista etäisyyttä lisäävää strategiaa vähentämällä yli 60-vuotiaiden aikuisten, yli 60-vuotiaiden aikuisten ja lasten, kaikkien aikuisten (25, 75 tai 95 prosentin vaatimustenmukaisuus) ja kaikkien väestöön kuuluvien kontakteja. Tuloksemme osoittavat, että sosiaalista etäisyyttä lisäävillä toimenpiteillä voidaan välttää tapauksia 20 prosentilla ja sairaalahoitoja ja kuolemantapauksia 90 prosentilla jopa aikuisten vaatimattomallakin noudattamisella niin kauan kuin toimenpide pysyy voimassa, mutta epidemia nousee uudelleen, kun toimenpide lopetetaan. Mallimme osoittavat, että sosiaalisen etäisyyden säilyttämiseen tähtäävillä toimilla voidaan voittaa ratkaisevan tärkeää aikaa, mutta ne on toteutettava yhdessä kaikkien epäiltyjen tapausten testauksen ja kontaktien jäljittämisen kanssa, jotta SARS-CoV-2:n leviämistä voidaan hillitä.

**Tulos**

Sosiaalisen etäisyyden säilyttämiseen tähtäävien toimien tehokkuuden arviointi COVID-19:n torjumiseksi.